

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Wydział Lekarski I

Marta Nawrocka

**Ocena stężenia wybranych interleukin i parametrów funkcji nerek
u chorych z zespołem metabolicznym**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor
prof. dr hab. Danuta Pupek-Musialik

Pani Profesor Danucie Pupek-Musialik
serdecznie dziękuję
za pomoc i wyrozumiałość
przy realizacji niniejszej pracy

Pracę dedykuję moim Rodzicom
w podziękowaniu za nieustającą
miłość i wsparcie

Spis treści:

1. Otyłość i zespół metaboliczny	9
1.1. Rozpowszechnienie otyłości i zespołu metabolicznego.....	9
1.2. Definicja otyłości i zespołu metabolicznego	10
1.3. Otyłość jako składowa zespołu metabolicznego.	12
1.4. Powikłania zespołu metabolicznego	14
1.5. Zespół metaboliczny a proces zapalny. Białko hsCRP.	18
2. Zespół metaboliczny a choroby nerek	21
2.1. Pojęcie glomerulopatii związanej z otyłością.....	21
2.2. Epidemiologia glomerulopatii związanej z otyłością.....	22
2.3. Klasyfikacja i obraz histologiczny glomerulopatii związanej z otyłością	22
2.4. Zaburzenia funkcji nerek w otyłości i zespole metabolicznym.....	23
2.5. Rola zespołu metabolicznego w patogenezie ORG.....	25
2.6. Metody oceny funkcji nerek	26
3. Tkanka tłuszczowa jako narząd endokrynnny	30
3.1. Rola wybranych adipokiny w patogenezie zespołu metabolicznego i glomerulopatii związanej z otyłością.....	30
3.1.1. Interleukina 6	30
3.1.2. Interleukina 8	32
3.1.3. Interleukina 10.....	33
3.1.4. Leptyna.....	34
4. Cele pracy	36
5. Materiały i metody	37
5.1. Badana populacja	37
5.2. Metodyka pracy	38
6. Krytyka metody.....	42
6.1. Badana populacja	42
6.2. Metodyka badania.....	43
7. Analiza statystyczna	44
8. Wyniki	45
8.1. Parametry antropometryczne, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze	45
8.2. Parametry biochemiczne.....	49

8.3. Parametry funkcji nerek.....	52
8.4. Interleukina 6, 8, 10, leptyna, hsCRP.....	55
8.5. Korelacje między parametrami funkcji nerek a adipokinami oraz wybranymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi.....	57
8.5.1. Zależność pomiędzy GFR a pozostałymi parametrami	57
8.5.2. Zależność pomiędzy ACR a pozostałymi parametrami	63
8.5.3. Zależność pomiędzy albuminurią a pozostałymi parametrami	67
8.5.4. Zależność pomiędzy interleukiną 6 a pozostałymi parametrami.....	74
8.5.5. Zależność pomiędzy interleukiną 8 a pozostałymi parametrami.....	78
8.5.6. Zależność pomiędzy interleukiną 10 a pozostałymi parametrami.....	79
9. Dyskusja	90
9.1. Nerki w zespole metabolicznym	90
9.1.1. Parametry antropometryczne w ORG.....	91
Rola otyłości wisceralnej w uszkodzeniu nerek	91
9.1.2. Dyslipidemia w patogenezie ORG.....	94
9.1.3. Rola adipokin i stanu zapalnego w patogenezie ORG	96
9.1.4. Wpływ pozostałych parametrów na powstawanie i rozwój ORG	98
9.2. Stan zapalny w ZM.....	99
9.2.1. Badane adipokiny a stan zapalny w ZM	99
9.2.2. Zależności między badanymi adipokinami.....	102
9.2.3. Czy leptynę możemy określić mianem czynnika prozapalnego?	103
9.2.4. Leptyna w patogenezie nadciśnienia tętniczego.....	104
9.3. Czy terapia przeciwzapalna może zapobiegać chorobie nerek?	106
10. Wnioski.....	108
11. Streszczenie	109
12. Spis rycin.....	113
13. Spis tabel.....	119
14. Piśmiennictwo	120

Wykaz zastosowanych skrótów:

αMSH – melanokortyna

ACR – *Albumin/Creatinine Ratio*, wskaźnik albumina/kreatynina

apo-E – apolipoproteina E

AGRP – *Agouti-Related Protein*, białko zbliżone do białka agouti

ASP – *Acylyating Stimulating Protein*, białko stymulujące acylację

BAI – *Body Adiposity Index*, wskaźnik otłuszczenia ciała

BMI – *Body Mass Index*, wskaźnik masy ciała

CETP – *Cholesterol Ester Transfer Protein*, białko transportujące estry cholesterolu

CG – wzór Cockrofta – Gaulta

ESRD – *End Stage Renal Disease*, schyłkowa niewydolność nerek

FSGS – *Focal Segmental Glomerulosclerosis*, ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych

GFR – *Glomerular Filtration Rate*, współczynnik przesączania kłębuszkowego

G-CSF – *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

GM-CSF – *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów

HDL cholesterol – *High Density Lipoprotein Cholesterol*, cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości

IAH – *Intraabdominal Hypertension*, nadciśnienie wewnątrzbrzusne

ICAM-1 – *Intercellular Adhesion Molecule -1*, wewnątrzkomórkowa cząsteczka adhezji-1

IDF – *International Diabetes Federation*, Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna

IFG – *Impaired Fasting Glucose*, nieprawidłowa glikemia na czczo

IGF – *Insulin-like Growth Factor 1*, insulinopodobny czynnik wzrostu

IGT – *Impaired Glucose Tolerance*, nieprawidłowa tolerancja glukozy

INF – interferon

IL – interleukina

LDL cholesterol – *Low Density Lipoprotein Cholesterol*, cholesterol związany z lipoproteinami o niskiej gęstości

LIF – *Leukaemia Inhibitory Factor*, białaczkowy czynnik inhibicyjny

LPL – lipaza lipoproteinowa

LPS – lipopolisacharydy

MCP-1 – *Monocyte Chemoattractant Protein-1*, czynnik chemotaktyczny monocytów 1

MDRD – wzór według Modification of Diet in Renal Diseases

NCEAP-ATP III – *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*, Narodowy Program Edukacji Cholesterolowej

NF- κ B – *Nuclear Factor kappa B*, jądrowy czynnik kappa B

NGT – *Normal Glucose Tolerance*, prawidłowa tolerancja glukozy

NHANES III – *The National Health and Nutrition Examination Survey*, Trzeci Narodowy Program Badania Stanu Zdrowia i Odżywienia

NK – *Natural Killers*, komórki naturalni zabójcy

NO – tlenek azotu

NPY – neuropeptyd Y

OGTT – *Oral Glucose Tolerance Test*, doustny test obciążenia glukozą

ORG – *Obesity Related Glomerulopathy*, glomerulopatia związana z otyłością

PAI-1 – *Plasminogen Activator Inhibitor-1*, inhibitor aktywatora plazminogenu-1

POMC – proopiomelanokortyna

PPM – podstawowa przemiana materii

PTNT – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

RAA – układ renina-angiotensyna-aldosteron

SCr – stężenie kreatyniny, kreatyninemia

SAA – *Serum Amyloid A*, osoczowe białko amyloidowe

TF – *Tissue Factor*, czynnik tkankowy

TGF – *Transforming Growth Factor*, transformujący czynnik wzrostu

TNF- α – *Tumor Necrosis Factor α* , czynnik martwicy nowotworów α

UCP-1 – *Uncouple Protein 1*, rozsprzęgacz protonów, termogenina

VAI – *Visceral Adiposity Index*, wskaźnik otyłości trzewnej

VCAM-1 – *Vascular Cell Adhesion Protein-1*, molekula adhezyjna śródbłonna naczyniowego 1

VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor*, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

WHO – *World Health Organization*, Światowa Organizacja Zdrowia

WHR – *Waist to Hip Ratio*, wskaźnik talia/biodra

WHtR – *Waist to Height Ratio*, wskaźnik talia do wysokości

WKT – wolne kwasy tłuszczowe

WOBASZ – Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności

ZM – zespół metaboliczny

1. Otyłość i zespół metaboliczny

1.1. Rozpowszechnienie otyłości i zespołu metabolicznego

Otyłość i zespół metaboliczny (ZM) stanowią problem ogólnoswiatowy. Częstość występowania zespołu metabolicznego wzrasta sukcesywnie w ostatnich dziesięcioleciach i wzrost ten jest przedmiotem wielu badań wśród populacji europejskiej i amerykańskiej. Światowa Organizacja Zdrowia podaje, że na otyłość choruje powyżej 400 milionów dorosłych ludzi na świecie, zaś nadwaga dotyczy aż 1,6 miliarda.¹ W populacji amerykańskiej według raportu NHANES III (Trzeciego Narodowego Programu Badania Stanu Zdrowia i Odżywienia) zespół metaboliczny występuje średnio u co czwartego mieszkańca Stanów Zjednoczonych – 24,3 % mężczyzn i 22,9 % kobiet.² Według analizy z 8 krajów Europy zespół metaboliczny występuje u 26% kobiet i 41% mężczyzn powyżej 55 roku życia.³ W Polsce odsetek osób dorosłych cierpiących na zespół metaboliczny kształtuje się podobnie do populacji innych krajów europejskich. W badaniu NATPOL PLUS (Nadciśnienie Tętnicze w Polsce Plus Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca), przeprowadzonym na reprezentatywnej populacji całej Polski, stwierdzono występowanie zespołu metabolicznego u 20,3% populacji w wieku od 18 do 94 lat, w tym 22% kobiet i 18% mężczyzn.⁴ W 2011 roku opublikowano wyniki badania NATPOL 2011, które stanowiło kompleksową analizę rozpowszechnienia czynników ryzyka sercowo – naczyniowego wśród Polaków. Pomimo odnotowania wielu korzystnych zmian w stosunku do badania NATPOL 2002 (dwukrotnie poprawiła się skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego, zmniejszyło się średnie ciśnienie tętnicze, zmniejszył się też odsetek osób palących i posiadających podwyższony poziom cholesterolu), wykazano wzrost częstości występowania otyłości w minionej dekadzie. Otyłych mężczyzn było o 5% więcej niż 10 lat wcześniej i stanowili oni już prawie ¼ wszystkich mężczyzn w Polsce. Badanie wykazało też niekorzystną tendencję wzrostu odsetka nadwagi i otyłości w młodej grupie Polaków tj. pomiędzy 18 a 34 rokiem życia. Odsetek osób z nadwagą w tym przedziale wzrósł z 21,5 % w 2002 roku, do 25,7% w badaniu z roku 2011. Problem ten widoczny jest zwłaszcza u młodych mężczyzn; 36,1% mężczyzn w wieku od 18 do 34 lat ma nadwagę (wzrost o 6,2%). Powiększył się także odsetek otyłych wśród młodych ludzi – wyniósł on 7,4% w 2011 roku wobec 4,4% 9 lat wcześniej.⁵ Według badania POL-MONICA BIS, przeprowadzonego na populacji warszawskiej, zespół metaboliczny

występuje u 26% mężczyzn i 24% kobiet w wieku od 20 do 74 lat.⁶ Ogólnopolskie badanie WOBASZ wykazało zaś, że w Polsce kryteria zespołu metabolicznego spełnia 19,5% mężczyzn i 18,6% kobiet, biorąc pod uwagę kryteria NCEAP-ATP III, oraz 23% mężczyzn i 25% kobiet według kryteriów IDF.⁷

Częstość występowania zespołu metabolicznego wzrasta gwałtownie z wiekiem. Szacuje się, że wśród osób powyżej 60 roku życia występuje u około 50% populacji, zaś wśród osób w 4 dekadzie życia u 10%. Najczęściej występującą składową jest nadciśnienie tętnicze, stwierdzone u około 70% mężczyzn i 50% kobiet, a następnie – otyłość brzuszna u kobiet występująca w około 40 %, oraz podwyższone stężenie trójglicerydów obserwowane u 34% mężczyzn.⁸

Wzrastająca liczba chorych na zespół metaboliczny stanowi istotny problem z punktu widzenia medycznego, ale także i względów społeczno – ekonomicznych, co nakazuje zintensyfikowanie działań mających na celu zarówno leczenie jak i profilaktykę występowania tego schorzenia. Pozwoli to zapobiec wielu istotnym powikłaniom, w tym powikłaniom sercowo-naczyniowym, nefrologicznym i diabetologicznym.

1.2. Definicja otyłości i zespołu metabolicznego

Według Światowej Organizacji Zdrowia, otyłością nazywamy patologiczne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie, przekraczające jego fizjologiczne potrzeby i możliwości adaptacyjne, mogące prowadzić do niekorzystnych skutków dla zdrowia.⁹ Zgodnie z International Obesity Taskforce z 2003 roku prognozuje się, że w 2030 roku otyłość dotknie 41% populacji USA, 30% populacji Wielkiej Brytanii i 19% populacji Brazylii, gdzie w 1990 roku odsetek ten kształtował się na poziomie 8% w populacji amerykańskiej, 6% w populacji brytyjskiej i 5% w populacji Brazylii.¹⁰

Przyjmuje się, że otyłość to nadmierna masa ciała w stosunku do masy należnej, gdzie masa należna to:

dla kobiet: wzrost (cm) -100 - 10%,

dla mężczyzn: wzrost (cm) - 100 - 5%.

Wartość powyżej 120% należnej masy ciała jest nazywana otyłością. Obok pojęcia otyłości, używane jest także pojęcie nadwagi czyli zwiększenie masy ciała do 110-120% masy należnej.

Do określania prawidłowej masy ciała w praktyce klinicznej posługujemy się wskaźnikiem masy ciała (BMI, body mass index), obliczanym ze wzoru:

$$\text{BMI} = \text{masa ciała} / (\text{wzrost})^2,$$

gdzie BMI < 16,0 kg/m² oznacza wyniszczenie, BMI w zakresie 16,0–16,99 kg/m² – wychudzenie, BMI w zakresie 17,0–18,49 kg/m² – niedowagę, BMI w zakresie 18,5–24,99 kg/m² – wartość prawidłową, BMI w zakresie 25,0–29,99 kg/m² – nadwagę, BMI w zakresie 30,0–34,99 kg/m² – I stopień otyłości, BMI w zakresie 35,0–39,99 kg/m² – II stopień otyłości, zaś BMI ≥ 40,0 kg/m² określane jest jako III stopień otyłości.

Zespół metaboliczny stanowi połączenie czynników ryzyka sercowo – naczyniowego takich jak otyłość, zaburzenia gospodarki lipidowej, węglowodanowej oraz nadciśnienie tętnicze. Aktualnie za obowiązujące w piśmiennictwie kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego, uważa się funkcjonujące równolegle kryteria Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, International Diabetes Federation), oraz Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej (NCEP ATP III, National Cholesterol Education Program-Third Adult Treatment Panel).

Według IDF kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego dla rasy europejskiej są następujące:

- obwód talii u kobiet powyżej 80 cm, u mężczyzn powyżej 94 cm oraz;
- dwa spośród niżej wymienionych:
 - a) ciśnienie tętnicze powyżej 130/85 mmHg, lub aktualnie trwająca terapia tego schorzenia,
 - b) stężenie trójglicerydów powyżej 150 mg/dl (1,7 mmol/l), lub aktualne leczenie hipertriglicydemii,
 - c) stężenie cholesterolu HDL poniżej 40 mg/dl (0,9 mmol/l) u mężczyzn, zaś u kobiet poniżej 50 mg/dl (1,3 mmol/l),
 - d) stężenie glukozy na czczo powyżej 100 mg/dl (5,6 mmol/l) lub aktualnie trwające leczenie cukrzycy typu 2.

Według NCE ATP III do rozpoznania zespołu metabolicznego konieczne jest stwierdzenie trzech z poniższych:

- a) otyłość brzuszna rozpoznawana jako obwód talii ≥ 88 cm u kobiet i ≥ 102 cm u mężczyzn
- b) glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub stosowanie leczenia hipoglikemizującego
- c) ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 130 mmHg lub rozkurczowe ≥ 85 mmHg albo stosowanie leczenia hipotensyjnego
- d) hipertriglicydemia ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l) lub stosowanie leczenia hipolipemizującego
- e) cholesterol HDL < 40 mg/dl ($< 1,0$ mmol/l) u mężczyzn i < 50 mg/dl ($< 1,3$ mmol/l) u kobiet.

1.3. Otyłość jako składowa zespołu metabolicznego.

Jednym z podstawowych kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego jest otyłość brzuszna. Wybór tego parametru wynika z faktu, że otyłość brzuszna współwystępująca z insulinopornością, leży u podstaw patogenetycznych upośledzonej tolerancji glukozy, cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, oraz aktywacji procesów prozapalnych i prozakrzepowych, które stanowią czynniki aterogenne.¹¹ W praktyce klinicznej występowanie otyłości brzusznej określane jest na podstawie wskaźnika WHR (Waist to Hip Ratio, wskaźnik talia/biodra). Wartość WHR powyżej 1 dla mężczyzn i powyżej 0,8 dla kobiet wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób układu sercowo-naczyniowego. Innym kryterium rozpoznania otyłości brzusznej jest pomiar obwodu pasa, rozpoznawany według IDF, gdy u kobiet jest większy niż 80 cm a u mężczyzn większy niż 94 cm, zaś według NCE ATP III, gdy u kobiet jest większy bądź równy 88cm, a u mężczyzn gdy jest większy bądź równy 102 cm.

Tkanka tłuszczowa pełni w organizmie szereg istotnych funkcji, wśród których obok termoizolacyjnej i magazynującej, istotną jest jej rola w układzie wewnątrzwydzielniczym – aktywnie uczestniczy w licznych przemianach metabolicznych ustroju. Zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej – zwłaszcza w obrębie jamy brzusznej – powoduje szereg odchyłeń metabolicznych, związanych bezpośrednio z funkcją tkanki tłuszczowej, jaką jest produkcja substancji para-, auto-, i endokrynych. Owe substancje, tworzące z tkanki tłuszczowej trzewnej swoisty organ dokrewny, nazywane są adipokinami. Od połowy ubiegłego wieku trwały liczne badania nad wzajemnym

powiązaniem między tkanką tłuszczową a innymi tkankami ustroju, ale dopiero w 1994 roku ostatecznie uzyskano dowody, że tkanka tłuszczowa nie jest tylko biernym magazynem energii. Friedman i wsp. odkryli bowiem produkt genu *ob*, czyli leptynę – hormon produkowany przez adipocyty, wykazujący szereg działań ogólnoustrojowych. Biologicznie aktywne białka wydzielane przez tkankę tłuszczową regulują dopływ substratów energetycznych, działanie insuliny, skurcz naczyń, proliferację komórek, proces krzepnięcia, nasilenie stanu zapalnego, a także produkcję steroidowych hormonów płciowych.¹² Peptydy produkowane przez adipocyty to; cytokiny i białka związane z cytokinami (m.in. leptyna, czynnik martwicy nowotworów α -TNF- α , interleukina-6), białka związane z regulacją krzepnięcia (inhibitor aktywatora plazminogenu-PAI-1, czynnik tkankowy-TF), białka związane z układem dopełniacza (adipsyna, adiponektyna, białko stymulujące acylację-ASP), białka związane z metabolizmem lipidów i ich transportem (lipaza lipoproteinowa-LPL, białko transportujące estry cholesterolu-CETP, apolipoproteina- apo-E), enzymy związane z metabolizmem hormonów sterydowych (aromataza zależna od cytochromu P450, dehydrogenaza 17β -hydrokysteroidowa), a także angiotensynogen, rezystyna, apelina, wisfatyna i wiele innych. Tkanka tłuszczowa zawiera szereg receptorów, dzięki którym pozostaje wrażliwa na regulujące czynniki humoralne i możliwe są interakcje z innymi układami organizmu. Dotychczas opisano receptory dla hormonów (insuliny, glukagonu, GH, TSH, gastryny), dla angiotensyny II (AT₁, AT₂), receptory jądrowe (dla glikokortykosteroidów, witaminy D, hormonów tarczycy, androgenów, estrogenów, progesteronu), receptory dla cytokin (leptyny, interleukiny-6, TNF- α), dla katecholamin (α 1, α 2, β 1, β 2, β 3), oraz dla rezystyny.¹³

Uważa się, że u podstaw patogenetycznych zespołu metabolicznego oraz występujących powikłań leży insulinooporność. Insulinoopornością nazywamy stan zmniejszonej reaktywności tkanek docelowych, w tym tkanki tłuszczowej, wątroby i mięśni szkieletowych na insulinę. Insulinooporność obwodowa rozwijająca się w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej objawia się upośledzeniem wychwytu glukozy oraz jej utylizacji przez mięśnie szkieletowe, a także nasileniem lipolizy w tkance tłuszczowej i zwiększonym uwalnianiem wolnych kwasów tłuszczowych. Insulinooporność wątrobowa powstająca w hepatocytach powoduje stymulację procesów glikogenolizy oraz glukoneogenezy wątrobowej i wzrost wytwarzania triglicerydów oraz frakcji cholesterolu VLDL.¹⁴

Insulinooporność powstaje zazwyczaj w wyniku ujawnienia się predyspozycji genetycznej pod wpływem czynników środowiskowych, do których zaliczamy:

nadmierną masę ciała, brak aktywności fizycznej, płeć, wiek, ciążę, dietę wysokokaloryczną, stosowanie leków diabetogennych czy palenie papierosów.¹⁵ Otyłość brzuszna przyczynia się do powstawania insulinooporności poprzez szereg mechanizmów. Uważa się, że u podstaw insulinooporności związanej z nadmierną masą ciała leży stres oksydacyjny. Wskutek nadmiaru stale napływających do komórki wolnych kwasów tłuszczowych i glukozy dochodzi do zwiększenia syntezy acetylo – CoA, a tym samym NADP w mitochondriach. Prowadzi to, do wzrostu syntezy reaktywnych form tlenu, skutkuje zaburzeniami równowagi pomiędzy tempem ich powstawania a wydolnością układu antyoksydacyjnego i określane jest mianem stresu oksydacyjnego. Reaktywne formy tlenu prowadząc do oksydacji DNA, tłuszczów i białek powodują uszkodzenie komórki. Mechanizm ten obserwuje się także w miażdżycy, nadciśnieniu tętniczym i cukrzycy typu 2.

Zwiększenie insulinooporności w przebiegu otyłości brzusznej, wynika także ze zmniejszenia liczby i upośledzenia funkcji transporterów glukozy (zwłaszcza zahamowania aktywności GLUT4), hiperleptynemii, zmniejszenia liczby receptorów insulinowych, zwiększonego stężenia TNF- α , obniżonego stężenia adiponektyny, zaburzenia funkcji receptorów adrenergicznych β_3 oraz zaburzenia funkcji receptorów transkrypcyjnych (PPAR).¹⁶ W zespole metabolicznym zaburzenia związane z insulinoopornością, wynikają zarówno z oporności komórek docelowych na działanie insuliny, jak i z efektu działania podwyższonego stężenia insuliny na tkanki, wykazujące prawidłową insulinooporność.¹⁷ Zależność pomiędzy elementami zespołu metabolicznego a insulinoopornością pozostaje przedmiotem wielu badań. Wykazano, że u pacjentów z hiperinsulinemią a bez insulinooporności występują; wzrost ilości tkanki tłuszczowej obwodowej, spadek syntezy endogennej glukozy, zahamowanie lipolizy, niższe stężenia frakcji HDL cholesterolu i wzrost wartości ciśnienia tętniczego. U pacjentów z insulinoopornością i prawidłowym stężeniem insuliny obserwujemy z kolei; otyłość wisceralną, wzmożenie glukoneogenezy, pobudzenie lipolizy oraz wzrost stężenia trójglicerydów.¹⁸

1.4. Powikłania zespołu metabolicznego

Otyłość i zespół metaboliczny dają szereg powikłań narządowych i układowych. Na podłożu zespołu metabolicznego rozwijają się między innymi powikłania sercowo-naczyniowe, diabetologiczne i nefrologiczne.

Szereg badań kohortowych wykazał jednoznaczny wpływ otyłości na występowanie i rozwój choroby niedokrwiennej serca.¹⁹ Dotyczy to zarówno otyłości prostej jak i innych jednostek chorobowych i stanów patologicznych, które jej towarzyszą. Współwystępujące z otyłością nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej czy dyslipidemia pod postacią zwiększonego stężenia cholesterolu LDL, niskiego stężenia cholesterolu HDL lub zwiększonego stężenia trójglicerydów, stanowią uznane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.²⁰

Niezależnie od klasycznych czynników ryzyka, coraz większą rolę w występowaniu i rozwoju choroby niedokrwiennej serca, przypisuje się markerom biochemicznym i czynnikom genetycznym, które określane są mianem nowych czynników ryzyka miażdżycy. Dzięki postępom w badaniach naukowych oraz głębszemu zrozumieniu patomechanizmów występujących w chorobach sercowo – naczyniowych, podkreśla się znaczenie podwyższonego stężenia markerów stanu zapalnego, homocysteiny czy wzrostu aktywności prozakrzepowej.²¹ Wszystkie wymienione czynniki występują też w przebiegu otyłości i zespołu metabolicznego.

Wśród mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego u osób otyłych, należy wymienić zwiększoną aktywność prozakrzepową, nieprawidłowości funkcjonowania śródbłonka i przyspieszony rozwój miażdżycy w naczyniach tętnicznych.²²

Zwiększona aktywność prozakrzepowa w zespole metabolicznym związana jest ze wzrostem stężenia fibrynogenu, zwiększeniem aktywności i stężenia PAI-1, nadmierną aktywnością prokoagulacyjną płytek krwi, upośledzoną fibrylizacją, upośledzoną funkcją trombocytów, a także spadkiem stężenia t-PA, AT III, białka C, białka S, trombomoduliny, α_2 – antyplazminy, które należą do inhibitorów koagulacji.²³

W warunkach fizjologicznych głównym źródłem syntezy PAI-1 są komórki śródbłonka i hepatocyty. W przebiegu zespołu metabolicznego synteza PAI-1 w komórkach tłuszczowych przewyższa jego powstawanie w innych tkankach.²⁴ Wzrost syntezy PAI-1, zarówno przez komórki wątroby jak i komórki tłuszczowe, jest wynikiem wzrostu stężenia cytokin prozapalnych takich jak IL-6 czy TNF- α , a także insulinooporności i hiperinsulinemii, występujących w zespole metabolicznym. Wykazano zależność między stężeniem i aktywnością PAI-1 a wydzielaniem prekursora insuliny – proinsuliny oraz produktów jej konwersji. Rezultatem nadmiernej produkcji PAI-1 jest upośledzenie procesu fibrylizacji.²⁵ ²⁶ Wzrost adhezji i agregacji płytek spowodowane jest spadkiem syntezy NO (tlenku azotu) przez uszkodzony śródbłonek, a także wzrostem ekspresji

receptora płytkowego IIb/IIIa.²⁷ Również zwiększone stężenie czynnika von Willebrandta, będące markerem uszkodzenia śródbłonka naczyniowego, przyczynia się do wzrostu aktywności prozakrzepowej przez nadmierną aktywność prokoagulacyjną płytek.

W zespole metabolicznym w wyniku insulinooporności dochodzi także do uszkodzenia śródbłonka i wszystkich jego funkcji; regulacji napięcia ściany naczyniowej, przepuszczalności naczyń, oraz regulacji hemostazy i wzrostu.

Przyspieszenie rozwoju miażdżycy w zespole metabolicznym związane jest także z czynnikami aterogenezy takimi jak dyslipidemia, cukrzyca typu 2 czy nadciśnienie tętnicze.

Zaburzenia gospodarki lipidowej typowe dla zespołu metabolicznego to obniżenie frakcji cholesterolu HDL, oraz wzrost stężenia triglicerydów. Dokładniejsza analiza lipidogramu u osoby otyłej wykazuje także zwiększone stężenie lipoprotein resztkowych, wzrost stężenia apolipoproteiny-B, małych cząstek HDL i małych cząstek LDL. Wszystkie wymienione zaburzenia lipidowe stanowią niezależne czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy.²⁸ Aterogenne działanie wykazują zwłaszcza małe, gęste cząsteczki LDL, łatwo przenikające poza światło naczyń i powodujące gromadzenie się cholesterolu LDL w ścianach tętnic, co przyspiesza powstawanie blaszek miażdżycowych.

Cukrzyca współistniejąca z zespołem metabolicznym znacznie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe i powoduje przyspieszenie rozwoju miażdżycy. Jeżeli obserwujemy występowanie cukrzycy typu 2 w zespole metabolicznym, to ryzyko wystąpienia incydentów sercowo – naczyniowych jest porównywalne do osób z już przebyłym zawałem serca.²⁹

Występowanie nadciśnienia tętniczego w przebiegu zespołu metabolicznego wiąże się ze zwiększeniem rzutu serca (a co za tym idzie – obciążenia wstępnego), nadmierną aktywacją układu współczulnego, a także bezpośrednim działaniem adipokin, które wpływają na wartości ciśnienia tętniczego krwi. Przedmiotem badań jest wpływ leptyny, wisfatyny, adiponektyny na wartości ciśnienia tętniczego.³⁰ Tkanka tłuszczowa jest też miejscem syntezy wszystkich elementów układu RAA (renina-angiotensyna-aldosteron).

Zespół metaboliczny predysponuje także do wystąpienia szeregu innych chorób układu krążenia takich jak niewydolność serca, zaburzenia rytmu, zatorowość płucna czy nadciśnienie płucne.³¹

Zespół metaboliczny powikłany jest często zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Poziom glikemii powyżej 100 mg/dl (5,6 mmol/l), lub aktualnie

trwające leczenie hipoglikemizujące cukrzycy typu 2 są jednym z kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego. W Polsce 90% osób z cukrzycą choruje na cukrzycę typu 2 a około 80% tych chorych ma nadwagę lub otyłość. W badaniu UKPDS wykazano, że intensywne leczenie cukrzycy typu 2 zmniejsza istotnie ryzyko przewlekłych powikłań tej choroby, zwłaszcza o charakterze mikroangiopatii, a wzrost odsetka hemoglobiny glikowanej o 1% powoduje 11-procentowy wzrost ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej. Wykazano też, że nawet niewielka redukcja masy ciała (o 5 do 10%), prowadzi do spadku śmiertelności ogólnej o 25%.³² Pacjenci z zespołem metabolicznym, w wyniku współistniejących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, są szczególnie zagrożeni wystąpieniem groźnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Bezpośrednią przyczyną powikłań cukrzycy współwystępującej z zespołem metabolicznym jest otyłość brzuszna, która nierozzerwalnie wiąże się z insulinopornością. W początkowym stadium trwania choroby jest ona kompensowana przez wzrost stężenia insuliny, następnie dochodzi do zmian w komórkach β trzustki i wydzielanie insuliny ulega zmniejszeniu – rozwija się cukrzyca typu 2. Udowodniono, że redukcja masy ciała wyraźnie zmniejsza ryzyko powstawiania cukrzycy typu 2 i związanej z nią insulinoporności.³³

Zgodnie z zaleceniami PTD u pacjentów z nadwagą i otyłością (BMI ≥ 25 kg/m² lub obwód w talii >80 cm u kobiet i >94 cm u mężczyzn), badanie przesiewowe w kierunku cukrzycy typu 2 powinno być wykonywane raz w roku. Badanie wykonuje się przez oznaczenie glikemii na czczo a w uzasadnionych przypadkach koniecznym staje się przeprowadzenie testu obciążenia 75 gramami glukozy. Oznaczenia stężenia glukozy powinny być wykonane z osocza krwi żyłnej, nie zaś krwi włosniczkowej.³⁴

Zespół metaboliczny jest także czynnikiem zwiększającym ryzyko powstawiania nowotworów złośliwych. Z badań klinicznych wynika, że nadwaga i otyłość odgrywają znaczącą rolę w zapadalności na nowotwory złośliwe płuca, sutka, prostaty, jelita grubego, jajnika, macicy, nerki oraz pęcherzyka żółciowego.³⁵ Wpływ otyłości jest związany z czynnikami metabolicznymi, hormonalnymi, prozapalnymi i wzrostowymi.³⁶ Uważa się, że najistotniejszym czynnikiem onkogennym jest insulina oraz insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF, insuline-like growth factor), które wykazują działanie mitogenne.³⁷ Ponadto szereg czynników uwalnianych przez tkankę tłuszczową takich jak IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , białko chemotaktyczne dla monocytów (MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1), które odpowiedzialne są za występowanie stanu zapalnego w zespole metabolicznym, może powodować wzrost ryzyka wystąpienia

choroby nowotworowej.³⁸ W tkance tłuszczowej produkowane są także białka i proteiny umożliwiające angiogenezę. Należą do nich m.in. czynnik wzrostu guza (TGF, tumor growth factor) oraz czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, vascular endothelial growth factor).³⁹

Zespół metaboliczny daje także szereg innych powikłań. Otyłość sprzyja powstawianiu wielu chorób przewodu pokarmowego takich jak kamica dróg żółciowych, niealkoholowe stłuszczenie wątroby i zapalenie trzustki. Przyczynia się do chorób zwyrodnieniowych układu ruchu. Jest także przyczyną chorób płuc na skutek zaburzeń wentylacji, wynikających z otyłości wisceralnej. Zaburzenie stosunku wentylacji do perfuzji, a także zmniejszenie podatności klatki piersiowej u pacjenta z otyłością, prowadzi do spadku wysycenia tlenem krwi i w konsekwencji do niewydolności oddechowej.

Powikłania nefrologiczne zespołu metabolicznego zostały omówione w osobnym rozdziale niniejszej rozprawy.

1.5. Zespół metaboliczny a proces zapalny. Białko hsCRP.

Proces zapalny jest ważnym elementem patogenetycznym zespołu metabolicznego. Wykładnikiem stanu zapalnego jest podwyższone stężenie cytokin takich jak IL-1, IL-6, TNF- α , PAI-1, leptyny, rezystyny czy transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β , transforming growth factor β), a także wzrost stężenia białek ostrej fazy takich jak białko CRP czy fibrynogen. Nasiloną biosynteza cytokin jest następstwem otyłości wisceralnej i prowadzi do stanu prozakrzepowego, upośledzonej funkcji śródbłonna oraz wzrostu insulinooporności tkanek. Źródłem cytokin odpowiedzialnych za rozwój i podtrzymanie stanu zapalnego są makrofagi, występujące w obrębie tkanki tłuszczowej. Adipocyty obumarłe na skutek przerostu, otaczane są przez makrofagi, które próbując usunąć obumarłą komórkę wydzielają duże ilości cytokin.^{40 41}

W zespole metabolicznym obserwujemy nasiloną biosyntezę TNF- α (Tumor Necrosis Factor α , czynnik martwicy nowotworów α), przyczyniającego się powstawiania insulinooporności, oraz indukującego stan zapalny.⁴² TNF- α blokując fosforylację kinazy tyrozynowej podjednostki β receptora dla insuliny, przyczynia się do rozwoju insulinooporności receptorowej. Na skutek tego, po przyłączeniu insuliny do receptora dochodzi do zaburzeń transportu glukozy do wnętrza komórki przez transporter GLUT 4. Wpływa także hamująco na receptory transkrypcyjne PPAR- γ w adipocytach, co

powoduje spadek syntezy trójglicerydów i wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych. W badaniach na modelach zwierzęcych i ludzkich wykazano wzmożoną ekspresję mRNA dla TNF- α i jego receptorów w tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych w przebiegu otyłości.⁴³

Nasilona ekspresja interleukiny-6 ma szerokie implikacje w patogenezie otyłości i jej powikłań. IL-6 przez wzrost syntezy białek ostrej fazy przez hepatocyty, wpływa na funkcjonowanie endothelium naczyniowego. Na skutek tego, dochodzi do wytworzenia i progresji zmian miażdżycowych, głównie w mechanizmie wzrostu adhezji monocytów do komórek śródbłonka. W wielu badaniach wykazano dodatnią korelację między stężeniem IL-6 a klasycznymi czynnikami rozwoju miażdżycy.⁴⁴ Stymulacja insulinooporności przez IL-6 zachodzi na skutek zahamowania aktywności lipazy lipoproteinowej, co prowadzi do gromadzenia wolnych kwasów tłuszczowych i trójglicerydów, a także do pobudzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, co skutkuje wzrostem stężenia kortyzolu i nasileniem powstawania otyłości brzusznej.

W procesach zapalnych związanych z otyłością udział bierze także TGF- β , który nasila proliferację komórek tłuszczowych i stymuluje uwalnianie innych cytokin prozapalnych.⁴⁵

W przebiegu zespołu metabolicznego odchodzi także do wzrostu stężenia cząsteczek przylegania ICAM-1 i VCAM-1, pozwalających na interakcję monocytów ze śródbłonkiem, co uważane jest za istotny element inicjujący powstawanie blaszki miażdżycowej.⁴⁶

W przebiegu otyłości obserwujemy także wzrost stężenia leptyny, a jej udział w powstawaniu i podtrzymywaniu stanu zapalnego jest nadal przedmiotem wielu badań. Leptyna wpływa na komórki układu immunologicznego – aktywuje makrofagi, monocyty, indukuje proces fagocytozy, pobudza ekspresję innych adipokin zwłaszcza interleukiny 6, interleukiny 12 oraz TNF- α . Działa też hamująco na proliferację limfocytów pamięci immunologicznej.^{47 48 49}

W rozwoju stanu zapalnego ważną rolę odgrywa również rezystyna. Odkryta w 2001 roku adipokina jest odpowiedzialna między innymi za utrzymanie hemostazy węglowodanowej zarówno w warunkach fizjologicznych jak i patofizjologicznych. Wydzielana jest w odpowiedzi na stan przewlekłego zapalenia o umiarkowanym nasileniu. Związek rezystyny z podwyższonymi markerami stanu zapalnego potwierdzono w wielu badaniach klinicznych. U chorych z miażdżycą naczyń wieńcowych stwierdzono

proporcjonalną zależność między rezystyną a receptorem 2 TNF- α , IL-6 i fosfolipazą A2.⁵⁰

Białko C-reaktywne o wysokiej czułości należy do białek ostrej fazy. Wytwarzane jest pod wpływem cytokin prozapalnych przez hepatocyty oraz w komórkach śródbłonna naczyniowego zmienionych miażdżycowo naczyń krwionośnych – wydzielane jest tam wraz ze składnikami dopełniacza przez zgromadzone makrofagi.⁵¹ Jest pentamerem, zbudowanym z 5 łańcuchów polipeptydowych.⁵² Rolą CRP w powstawianiu i utrzymywaniu reakcji zapalnej jest aktywacja układu dopełniacza, pobudzanie makrofagów do syntezy czynnika tkankowego, ułatwienie fagocytozy i hamowanie agregacji płytek. CRP jest nieswoistym markerem stanu zapalnego w organizmie, wywołanego przez wirusy, bakterie, pasożyty, choroby układowe, zapalenia jelit, trzustki, zawał mięśnia sercowego czy choroby nowotworowe. Podwyższone stężenie CRP obserwujemy także w cukrzycy, dyslipidemii, nadciśnieniu tętniczym i u palaczy tytoniu oraz w trakcie stosowania hormonalnej terapii zastępczej. W licznych badaniach wykazano związek pomiędzy stężeniem CRP a ryzykiem zawału serca, udaru mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ocena stężenia CRP jest stosowana do stratyfikacji prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Kiedy stężenie hsCRP jest niższe od 1 mg/dl mówimy o niskim ryzyku, dla wartości hsCRP w zakresie od 1mg/dl do 3 mg/dl – średnim, podczas gdy dla wartości powyżej 3 mg/dl ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych określane jest jako wysokie.⁵³ Stan zapalny leży także u podstaw patogenetycznych zespołu metabolicznego. Stężenie CRP jest podwyższone u pacjentów z zespołem metabolicznym i dodatkowo koreluje ze stopniem otyłości, stężeniem triglicerydów, wartościami ciśnienia tętniczego, stężeniem glukozy na czczo i wrażliwością na insulinę.^{54 55} Wzrost stężenia CRP obserwujemy również w przebiegu cukrzycy typu 2, stąd przypuszcza się, że to właśnie stan zapalny może być ogniwem łączącym insulinooporność i otyłość z miażdżycą i cukrzycą. Białko CRP uczestniczy w powstawianiu zmian miażdżycowych przez wpływ na funkcję śródbłonna, nasilając ekspresję cząsteczek adhezji komórkowej (VCAM-1, vascular cell adhesion molecule1), i (ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1), oraz ułatwia pobór LDL przez makrofagi.⁵⁶ CRP zwiększa także aktywność prozapalną PAI-1, który sprzyja rozwojowi miażdżycy i procesowi prozakrzepowemu. Udowodniono też, że wysokie stężenie CRP przyczynia się do rozwoju zaburzeń filtracji kłębuszkowej.⁵⁷ Istnieje również związek pomiędzy stężeniem CRP a poziomem mikroalbuminurii.⁵⁸

2. Zespół metaboliczny a choroby nerek

2.1. Pojęcie glomerulopatii związanej z otyłością

Pierwszym dowodem na związek pomiędzy BMI, a nieprawidłową funkcją nerek były badania otyłych szczurów szczepu Zuckera. Zaobserwowano, że w 90% przyczyną ich zgonu jest niewydolność nerek zaś wdrożenie ograniczenia pożywienia w istotny sposób zapobiegało jej rozwojowi.⁵⁹

Jednym z pierwszych doniesień o istnieniu zjawiska glomerulopatii związanej z otyłością (ORG, Obesity Related Glomerulopathy), była publikacja Wieisingera i wsp., z 1974 roku. Analizie poddano czterech bardzo otyłych pacjentów (BMI > 50 kg/m²), u których klinicznie rozpoznano zespół nerczycowy. U żadnego nie stwierdzono cukrzycy, dwóch pacjentów miało nadciśnienie tętnicze. W wykonanej biopsji nerek u dwóch pacjentów obserwowano ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych. We wszystkich czterech przypadkach białkomocz uległ zmniejszeniu po redukcji masy ciała.⁶⁰

Wyodrębnia się trzy elementy konieczne do rozpoznania ORG. Są to; otyłość, prawidłowy poziom albumin w surowicy krwi oraz zaznaczony białkomocz bez obrzęków. Obserwujemy także obniżony GFR.⁶¹ Sugeruje się, że brak wystąpienia zespołu nerczycowego, hipoalbuminemii, znacznej hiperlipidemii oraz brak obrzęków, wynikają z wolnego narastania białkomoczu i możliwości wykształcenia odpowiednich mechanizmów adaptacyjnych.⁶² Do rozpoznania ORG konieczne jest wykluczenie innych przyczyn wtórnej nefropatii, takich jak nefropatii nadciśnieniowej czy nefropatii cukrzycowej.

Hsu i wsp. w retrospektywnym badaniu kohortowym wykazali, że wraz ze wzrostem BMI rośnie częstość występowania ESRD – u pacjentów z BMI w zakresie od 18 do 24,5 kg/m² częstość występowania ESRD wynosiła 10/100000, zaś u osób z BMI powyżej 40 kg/m² – 108/100000. Wysoka wartość BMI pozostawała niezależnym predyktorem wystąpienia choroby nerek, również po uwzględnieniu nieobecności lub współistnienia cukrzycy, a także wartości ciśnienia tętniczego.⁶³

Badano także grupę ponad 10 tysięcy chorych z zespołem metabolicznym bez cukrzycy; czas trwania obserwacji wynosił 9 lat – u 7% chorych zespołem metabolicznym

rozwinęła się przewlekła choroba nerek.⁶⁴

2.2. Epidemiologia glomerulopatii związanej z otyłością

Kambham i wsp. dokonali interesującej analizy epidemiologicznej, której celem była ocena zmian częstości występowania ORG na przestrzeni lat. Przeanalizowali blisko 7 tysięcy preparatów biopsji nerek otrzymanych w latach 1986 do 2000. Analiza ta wykazała stopniowy wzrost częstości występowania ORG od 0,2% w latach 1986 – 1990 do 2,0% w latach 1996 - 2000. Pacjenci z ORG charakteryzowali się średnim wskaźnikiem BMI 41,7 kg/m² (w zakresie od 30,9 do 62,7), i kierowani byli do biopsji nerki z powodu białkomoczu, lub białkomoczu i niewydolności nerek. Pacjentów z potwierdzonym ORG porównano z chorymi z idiopatyczną FSGS (I-FSGS). Pacjenci z ORG byli starsi (42,9 vs. 32,6 lat) i częściej rasy kaukaskiej (75% vs. 52%). Pacjentów z ORG cechowała mniejsza częstość występowania białkomoczu (48% vs. 66%) i zespołu nerczycowego (5,6% vs. 54%), wyższe stężenie albuminy w osoczu (3,9 g/dl vs. 2,9 g/dl), niższe stężenie cholesterolu w surowicy krwi (229 mg/dl vs. 335 mg/dl), oraz mniejsze obrzęki (35% vs. 68%). W badaniu biopsyjnym u pacjentów z ORG rzadziej stwierdzono stwardnienie segmentalne (10% vs. 39%), częściej glomerulomegalię (100% vs. 10%), i rzadziej występowało spłaszczenie wyrostków stopowatych podocytów (40% vs. 75%). Średnica kłębuszka nerkowego w ORG – 226 µm, była istotnie większa niż norma dla określonej płci i wieku grupy kontrolnej (168 µm). U pacjentów z ORG rzadziej dochodziło do podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy (14,3% vs. 50%), oraz progresji do schyłkowej niewydolności nerek (3,6% vs. 42%). Autorzy badania zwrócili uwagę na niepokojący fakt dziesięciokrotnego wzrostu zachorowań na przestrzeni 15 lat, co prognozuje epidemiczną skalę zjawiska.⁶⁵

2.3. Klasyfikacja i obraz histologiczny glomerulopatii związanej z otyłością

Pojęcie ORG powstało dla określenia jednej z wtórnych postaci ogniskowego i segmentowego stwardnienia kłębuszków nerkowych (FSGS).

Ta niejednolita grupa zmian, w obrazie histologicznym związana jest przede wszystkim z pierwotnym uszkodzeniem komórek nabłonka trzewnego kłębuszka nerkowego. W badaniu mikroskopowym obserwuje się tutaj spłaszczenie ich wyrostków stopowatych oraz ich odwarstwienie od błony podstawnej kłębuszka. W obrazie

histologicznym obok sklerotyzacji ognikowej i segmentalnej, zauważalne jest także szkliwienie mezangium z obliteracją włóściwek kłębuszkowych, obecność komórek piankowatych (powstających z przekształcenia makrofagów, produkujących cytokiny i czynniki wzrostu), a także zrosty między torebką Bowmana, a pętlami włóściwkowymi.⁶⁶

FSGS występuje jako choroba idiopatyczna, a także wtórna do zakażenia wirusem HIV, parwowirusem B19, toksycznością działania heroiny, interferonu alfa, litu, pamidronatu, oraz jako forma zależna od zmian adaptacyjnych i strukturalnych, wśród których rozróżnia się postać przebiegającą ze spadkiem masy nerek (dysplazja, martwica) i z początkowo prawidłową masą nerek. Do tej ostatniej grupy obok FSGS występującego w przebiegu nadciśnienia tętniczego, zatorów czy wrodzonych sinicznych wad serca, zalicza się także glomerulopatię związaną z otyłością.^{67 68} Od stwardnienia idiopatycznego FSGS odróżniane jest na podstawie stwierdzenia słabiej zaznaczonego zatarcia wyrostków stopowatych i powiększenia kłębuszków nerkowych.⁶⁹

2.4. Zaburzenia funkcji nerek w otyłości i zespole metabolicznym

Związek pomiędzy otyłością a przewlekłą chorobą nerek nie został w pełni wyjaśniony, ale zależność ta wydaje się być wieloczynnikowa.

W złożonej patogenezie ORG ważne miejsce zajmuje zjawisko hiperfiltracji związane ze wzrostem objętości krwi krążącej, co skutkuje występowaniem zmian czynnościowych i strukturalnych w obrębie nefronów.⁷⁰ W modelach eksperymentalnych z użyciem genetycznie otyłych szczurów i otyłych z powodu przekarmienia psów, stwierdzono wczesne występowanie zmian hemodynamicznych w postaci wzrostu wskaźnika filtracji kłębuszkowej, przepływu krwi przez nerki oraz zwiększenia wydalania albumin z moczem.^{71 72} Wykazano zależność pomiędzy wzrostem wskaźnika masy ciała (BMI), a zwiększeniem przepływu osocza przez nerki (RPF, renal plasma flow), wzrostem frakcji filtracyjnej i przesączania kłębuszkowego.⁷³ Do zjawiska hiperfiltracji dochodzi najprawdopodobniej na skutek rozszerzenia tętniczki doprowadzającej do kłębuszka nerkowego, które z kolei związane jest ze zwiększeniem resorpcji sodu w pętli Henlego. Wśród czynników prowadzących do omawianego zjawiska należy także hiperinsulinemia, wzrost ekspresji układu RAA w nerkach oraz wzrost aktywności współczulnej, obserwowane w zespole metabolicznym.⁷⁴ Z aktywacji układu RAA wynika wzrost aktywności angiotensyny II, co przyczynia się także do skurczu tętniczek odprowadzających, co powoduje wzrost ciśnienia przezłonowego.⁷⁵ Spadek wydalania

jonu sodu przez nerki może być również powodowany przez mechaniczny ucisk wywierany przez otaczającą nerki tkankę tłuszczową, zarówno przez tłuszcz zlokalizowany zewnątrztorbkowo jak i wewnątrztorbkowo. Zwiększenie obwodu brzucha może bowiem skutkować wzrostem ciśnienia wewnątrzbrzusznego co może się przyczyniać do wzmożonej reabsorpcji sodu.⁷⁶

Wyniki badań ostatnich lat wskazują, że tkanka tłuszczowa wisceralna jest nie tylko biernym magazynem tłuszczu, lecz również stanowi niezwykle czynny organ endokryny, w którym produkowane są m.in. cytokiny prozapalne, takie jak IL-1, IL-6, TNF - alfa , a także leptyna. Ich rola w powstawianiu i rozwoju ORG stały się przedmiotem wielu badań. Leptyna stymulując syntezę TGF- β 1 prowadzi do odkładania się kolagenu i proliferacji mezangium.^{77 78} Wykazano, że TGF- β 1, który sam w sobie też jest adipokiną, odgrywa rolę sprawczą w indukowaniu stwardnienia kłębuszków nerkowych.⁷⁹ Poza tym leptyna pobudza też układ współczulny co prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego i uszkodzenia nerek.⁸⁰ Inna prozapalna cytokina – TNF- α , przez swoje działanie miejscowo zapalne jest również odpowiedzialna za rozwój FSGS.

Udział hiperinsulinemii w patogenezie powstawania ORG stał się przedmiotem licznych badań. Cohen i wsp. w warunkach eksperymentalnych udowodnili, że przewlekła hiperinsulinemia prowadzi do zwiększenia GFR.⁸¹ Catalano i wsp. obserwowali z kolei, że zwiększona retencja sodu w warunkach hiperinsulinemii przyczynia się do hiperfiltracji i wzrostu wydalania albumin u pacjentów z cukrzycą typu 2.⁸² Wiadomo też, że oporność na insulinę i hiperinsulinemia prowadzą do aktywacji układu współczulnego i przyczyniają się do wystąpienia skurczu naczyń.⁸³ W warunkach insulinooporności obserwowano również zmniejszoną produkcję NO (tlenku azotu), a także osłabienie odpowiedzi na stymulację szlaków sygnałowych kinazy białkowej B i 3-kinazy fofatydyloinozytolu, przez insulinę i IGF-1. W efekcie powyższych zmian dochodzi do zmniejszenia dostępności tlenku azotu oraz dysfunkcji pompy sodowo-potasowej zależnej od insuliny, a także dochodzi do wzrostu stężenia jonów wapnia. Końcowym niekorzystnym zjawiskiem jest zwężenie naczyń i rozwój nadciśnienia tętniczego, a oraz hiperfiltracja kłębuszkowa i wzrost mikroalbuminurii. Według niektórych autorów, w patogenezie ORG należy rozważyć także udział czynników genetycznych. Wykazano mianowicie, że u niektórych osób z zespołem metabolicznym istnieją specyficzne mutacje genów zaangażowanych w proces lipolizy, produkcji insuliny i metabolizmu tkanki tłuszczowej, które w powiązaniu z czynnikami

środowiskowymi przyczyniają się do zaburzeń regulacji masy ciała i insulinowrażliwości.⁸⁴

2.5. Rola zespołu metabolicznego w patogenezie ORG

Wpływ zespołu metabolicznego i poszczególnych jego elementów na powstawanie przewlekłej choroby nerek badał Chen i wsp. Do badania włączono pacjentów, u których rozpoznano zespół metaboliczny, zdefiniowany jako obecność trzech lub więcej składowych spośród następujących: nadciśnienia tętniczego, obniżonego stężenia frakcji HDL cholesterolu w surowicy krwi, podwyższonego stężenia trójglicerydów w surowicy krwi, podwyższonego stężenia glukozy w osoczu oraz otyłości brzusznej. Przewlekła choroba nerek zdefiniowana została jako eGRF – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej mniejszy niż $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, oraz podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy – określone jako poziom kreatyniny w surowicy $\geq 1,14 \text{ mg/dl}$ u mężczyzn i $\geq 0,97 \text{ mg/dl}$ u kobiet, albo stężenie kreatyniny powyżej 95 percentyla dla mężczyzn i kobiet w wieku od 35 do 44 lat, bez współistniejącej cukrzycy i nadciśnienia. Ryzyko przewlekłej choroby nerek w badanej grupie w porównaniu do osób bez zespołu metabolicznego wynosiło odpowiednio 1,64 i 1,36. Było też proporcjonalne do ilości występujących elementów zespołu metabolicznego. Wyniki te sugerują, że zespół metaboliczny jest ważnym czynnikiem ryzyka występowania przewlekłej choroby nerek.⁸⁵ Celem badania przeprowadzonego przez Leoncini'ego i wsp. było wykazanie związku pomiędzy zespołem metabolicznym lub jego poszczególnymi składowymi oraz chorobą sercowo-naczyniową z nadciśnieniem tętniczym z prawidłową czynnością lub umiarkowaną niewydolnością nerek, w populacji mieszkańców Włoch pozostających pod opieką lekarza specjalisty. Analizie poddano prawie 3 tysiące pacjentów zarejestrowanych w badaniu I-DEMAND (Italy-Developing Education and awareness on MicroAlbuminuria in patients with hypertensive Disease). Wykazano, że zespół metaboliczny występował u 59% badanych osób. Częstość występowania mikroalbuminurii w badanej populacji, zmniejszonego GFR i chorób sercowo-naczyniowych wynosiła odpowiednio 26%, 25% i 41%. U pacjentów z zespołem metabolicznym obserwowano większe wydalanie albumin z moczem, niższy GFR, oraz częstsze występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego, nawet po uwzględnieniu

wieku i płci. Warto podkreślić, że związek pomiędzy zespołem metabolicznym a przewlekłą chorobą nerek był silniejszy u chorych bez cukrzycy.⁸⁶

2.6. Metody oceny funkcji nerek

Ocena stężenia kreatyniny (SCr) stanowi dotychczas najbardziej powszechną, dostępną i tanią metodę oceny funkcji nerek. Kreatynina to produkt metabolizmu fosfokreatyny, która występuje w ustroju głównie w mięśniach, jako magazyn energii w jej wysokoenergetycznych wiązaniach. Kreatynina wydalana jest przez nerki i w niewielkim stopniu podlega procesom reabsorpcji w cewkach nerkowych i wydalaniu do ich światła. Należy pamiętać, że ilość wydalanej z ustroju kreatyniny zależy od stosowanej diety oraz od masy mięśniowej osoby badanej. Ponadto wzrost stężenia kreatyniny następuje po unieczynnieniu połowy nefronów miąższu nerkowego.

Współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR, Glomerular Filtration Rate) uważa się obecnie, za najważniejszy parametr oceny funkcji nerek, stanowiący sumę przesączen wszystkich nefronów. Definiowany jest jako objętość osocza całkowicie oczyszczonego z danej substancji w jednostce czasu. Najczulsze metody laboratoryjne stosowane do oceny GFR, wymagają podania substancji egzogennej. Jedną z nich jest inulina – substancja ulegająca swobodnemu przesączaniu przez kłębuszki nerkowe, która nie podlega wydzielaniu i reabsorpcji w cewkach nerkowych. Stosowane są też ⁹⁹Tm – DTPA (znakowany technetem dietylenotriaminopentaoctan sodu – kwas pentetynowy), ⁵¹Cr – EDTA (znakowany chromem kwas edetynowy) czy joheksol.⁸⁷ Powyższe metody, jakkolwiek najdokładniejsze, są drogie, czasochłonne i inwazyjne. Przydatniejszy do powszechnej oceny jest klirens nerkowy kreatyniny endogennej odzwierciedlający szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej eGFR.⁸⁸ Wynik uzyskuje się przez pomiar wydalanej w ciągu pewnego okresu kreatyniny (zwykle 24 godzin) i pomiar stężenia kreatyniny w moczu według wzoru:

$$Cl_{Cr} = Q/P$$

gdzie:

Cl_{Cr} – klirens kreatyniny

Q – ilość wydalanej kreatyniny w jednostce czasu

P – stężenie kreatyniny w surowicy.

Klirens kreatyniny wyrażany jest w ml/min/1,73m², czyli w przeliczeniu na standardową powierzchnię ciała.

Dostępność i przydatność tej metody ogranicza konieczność przeprowadzenia dobowej zbiórki moczu. Ponadto wynik badania może być zaburzony przez szereg czynników. W przebiegu spadku GFR kreatynina wydzielana jest w niewielkim stopniu przez cewki nerkowe, co zawiąza GFR o około 10%. Udowodniono, że występowanie białkomoczu pochodzenia nerkowego, a także hipoalbuminemia również prowadzą do fałszywych wyników pomiaru GFR. Oszacowano też, że w 40% zbiórka przeprowadzana jest niedokładnie – nie zawiera najczęściej nocnej porcji moczu. Ponadto cewkowa sekrecja kreatyniny podlega czynnikom środowiskowym.⁸⁹ W związku z powyższym opracowane zostały wzory służące do oceny GFR, wykorzystujące kreatyninemię, oraz inne dane - łatwe do uzyskania u każdego badanego – takie jak m.in. waga, wiek czy płeć osoby badanej. Najczęściej stosowanymi wzorami są MDRD (Modification of Diet In Renal Diseases) oraz wzór Cockroft'a – Gault'a (CG).

Wzór Cockroft'a – Gault'a:

$$Cl_{kr} = \frac{(140 - \text{wiek}) \times m.c.}{72 \times P_{cr} (mg / dl)}$$

gdzie:

wiek podawany jest w latach,

m.c. – masa ciała podawana w kilogramach

P_{cr} – stężenie kreatyniny w surowicy wyrażone w miligramach na decylitr.

U kobiet otrzymaną wartość mnożymy przez 0,85.

MDRD – wzór klasyczny ma postać:

$$eGFR = 170 \times P_{cr} (mg / dl)^{-0,999} \times \text{wiek}^{-0,176} \times SUN^{-0,170} \times Alb^{0,318}$$

gdzie:

wiek – podawany jest w latach

P_{cr} – stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)

SUN – stężenie azotu mocznikowego w surowicy (mg/dl)

Alb – stężenie albuminy w surowicy (g/dl).

Uzyskaną wartość mnożymy przez współczynnik 0,762 dla kobiet, oraz przez 1,18 dla rasy czarnej.

W codziennej praktyce stosujemy wzór MDRD uproszczony:

$$eGFR = 186 \times P_{cr} (mg / dl)^{-1,154} \times wiek^{-0,203}$$

Uzyskaną wartość mnożymy przez współczynnik 0,742 dla kobiet, oraz przez 1,21 dla rasy czarnej.

Metodą służącą do oceny funkcji nerek jest także badanie albuminurii, czyli stężenia albuminy w moczu. Albumina to białko syntetyzowane w wątrobie, pełniące w ustroju funkcje transportera dla wielu substancji endo- i egzogennych oraz utrzymujące ciśnienie onkotyczne w osoczu. Albumina stanowi 60% białka całkowitego w surowicy krwi, a normoalbuminemia mieści się w zakresie 35-50 g/l.

W warunkach prawidłowych albumina przesączana jest w kłębuszkach nerkowych w niewielkim stopniu. W przesączu pierwotnym jej stężenie jest tysiąc do dziesięciu tysięcy razy mniejsze niż w surowicy krwi. Większość przesączonej albuminy jest zwrotnie wchłaniania w cewkach proksymalnych nefronu. Zakłócenie hemostazy między przesączaniem a reabsorbcją jest przyczyną zwiększonej albuminurii. Wzrost wydalania albuminy z moczem świadczy o uszkodzeniu naczyń kłębuszka nerkowego. Niemniej wzrost ten ma również znaczenie ogólnoustrojowe, odzwierciedlające stan śródłonka całego układu krwionośnego. Wzrost albuminurii obserwujemy w takich stanach jak gorączka, niedotlenienie, po znacznym wysiłku fizycznym oraz przy zmianie pozycji (tzw. albuminuria ortostatyczna), ale także w zawale mięśnia sercowego, cukrzycy typu 2, chorobach sercowo – naczyniowych oraz w zespole metabolicznym.⁹⁰

Do oceny albuminurii służy pomiar stężenia albuminy w dobowej zbiorce moczu wyrażony w mg/24h oraz wskaźnik albumina/kreatynia (ACR – albumin/creatinie ratio) czyli iloraz stężenia albuminy i kreatyniny oceniany w pojedynczej, najlepiej pierwszej (porannej) próbce moczu. Wyrażany jest w miligramach albuminy na gram kreatyniny lub

w miligramach albuminy na milimol kreatyniny. W warunkach prawidłowych z ustroju wydalane jest poniżej 30 mg albuminy/24h. Wydalanie w zakresie od 30 do 300 mg/24h określone jest jako mikroalbuminuria i jest wykładnikiem wczesnej fazy uszkodzenia nerek. Mikroalbuminurię odzwierciedla ACR powyżej 30 mg albuminy na gram kreatyniny. Wydalanie powyżej 300 mg/24h albumin w dobowej zbiorce moczu lub ACR > 300 mg albumin/g kreatyniny określone jest jako makroalbuminuria. Po wykryciu mikroalbuminurii w zbiorce dobowej lub w pomiarze ACR należy powtórzyć badanie, co najmniej dwukrotnie w ciągu 3 do 6 miesięcy ze względu na zmienność wydalania albumin w moczu.⁹¹

3. Tkanka tłuszczowa jako narząd endokryny

3.1. Rola wybranych adipokin w patogenezie zespołu metabolicznego i glomerulopatii związanej z otyłością

Tkanka tłuszczowa stanowi źródło cytokin prozapalnych, których nadmiar jest przejawem subklinicznego stanu zapalnego, przyczyniającego się do wystąpienia insulinooporności ze wszystkimi jej konsekwencjami. Proces ten związany jest z wielopoziomową interferencją cytokin prozapalnych z wewnątrzkomórkowym szlakiem przekazywania sygnału receptora dla insuliny. Tkanka tłuszczowa jest także miejscem syntezy cytokin przeciwzapalnych, które wykazują działanie uwrażliwiające na insulinę. U osób otyłych stężenie cytokin prozapalnych jak i – kompensacyjnie – przeciwzapalnych wzrasta. Udowodnione zostało, że produkty wydzielane przez tkankę tłuszczową wraz ze zjawiskiem hiperinsulinemii są mechanizmami współodpowiedzialnymi za występowanie glomerulopatii związanej z otyłością.

3.1.1. Interleukina 6

Interleukina 6 to jeden z ważniejszych czynników regulujących mechanizmy obronne organizmu. Jest cytokiną plejotropową, wykazującą różnorakie działanie na komórki układu odporności nabytej i wrodzonej. IL-6 jest glikoproteiną zbudowaną z 184 aminokwasów. Jej gen zlokalizowany jest na ramieniu krótkim 7 chromosomu (7p15-p21). Produkowana jest przez komórki układu immunologicznego; limfocyty typu B i T oraz monocyty, neutrofile, komórki NK, a także przez szereg innych komórek takich jak fibroblasty, komórki śródbłonna, keratynocyty, komórki mięśniowe a także adipocyty. Wzrost syntezy IL-6 następuje wskutek aktywacji wymienionych komórek przez interleukinę 1, interferony (INF), czynniki martwicy guza, lipopolisacharydy oraz wirusy DNA i RNA.⁹² Jej receptor składa się z dwóch podjednostek: gp130 odpowiedzialnej za przekazywanie sygnału pobudzenia do wnętrza komórki i podjednostki α – gp80, która jest specyficzna dla IL-6 i jest odpowiedzialna za jej rozpoznawanie i wiązanie. Podjednostka gp130 jest obecna w większości typów komórek, zaś podjednostka α występuje na hepatocytach, monocytach, neutrofilach i limfocytach B i T.⁹³ W stanach zapalnych dochodzi do nawet 100-krotnego wzrostu stężenia IL-6.

Wzrost jej stężenia obserwujemy w nowotworach sutka, jelita grubego, trzustki, żołądka, w chorobach rozrostowych – białaczkach, chłoniakach, szpiczaku mnogim, w chorobach zapalnych i autoimmunologicznych – reumatoidalnym zapaleniu stawów, chorobie Castelmanna a także w oparzeniach, zakażeniach bakteryjnych, posocznicy i ostrym zapaleniu trzustki. Przedmiotem wielu badań pozostaje rola interleukiny 6 jako czynnika rokowniczego w chorobach nowotworowych.⁹⁴ Spośród wielu właściwości IL-6 najważniejsze to; stymulacja różnicowania limfocytów B do komórek plazmatycznych, aktywacja limfocytów T wraz z interleukiną 1, pobudzanie krwiotworzenia w synergizmie z interleukiną 3. Jest ona także czynnikiem pirogennym i stymuluje produkcję białek ostrej fazy.⁹⁵

W wielu badaniach potwierdzono dodatnią korelację pomiędzy wartością wskaźnika BMI a stężeniem IL-6.^{96 97 98 99} W przebiegu zespołu metabolicznego IL-6 odgrywa ważną rolę w powstawaniu i progresji miażdżycy, a co za tym idzie – choroby niedokrwiennej serca. Do powstawania blaszki miażdżycowej przyczynia się przez wpływ na adhezję monocytów do śródbłonna naczyniowego. IL-6 powoduje wzrost syntezy VCAM-1 i ICAM-1, E-selektyny, P-selektyny, czynników chemotaktycznych oraz pobudza migrację i proliferację komórek mięśni gładkich. Ponadto stymuluje hepatocyty do produkcji CRP, fibrynogenu, PAI-1, oraz osoczowego białka amyloidowego (serum amyloid A – SAA). Poprzez wzrost sekrecji białek ostrej fazy powoduje nasilenie już istniejącej miejscowej reakcji zapalnej, przyczynia się do uogólnienia reakcji zapalnej oraz sprzyja destabilizacji blaszki miażdżycowej. IL-6 ma także działanie prozakrzepowe wynikające z nasilenia agregacji płytek krwi przez wpływ na metabolizm kwasu arachidonowego. Powoduje wzrost produkcji płytek krwi i zwiększa wrażliwość płytek na działanie trombiny.⁴⁴

Szereg badań przeprowadzanych nad glomerulopatią związaną z otyłością, wskazuje na związek między przewlekłą chorobą nerek w przebiegu otyłości a stanem zapalnym. Otyłość prowadzi do wzrostu poziomu cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α , IL-1, CRP, MCP-1, PAI-1 a także IL-6, co prowadzi do powstawania przewlekłego stanu zapalnego i jest przyczyną uszkodzenia nerek. IL-6 (syntetyzowana także w nerkach), zwiększa stopień ich uszkodzenia oraz powoduje nasilenie miejscowego stanu zapalnego, poprzez wzrost ekspresji cząstek adhezyjnych i wzrost poziomu stresu oksydacyjnego. Indukuje ona proliferację komórek mezangium w mezangialnym kłębuszkowym zapaleniu nerek. Blokowanie receptora dla interleukiny 6 powoduje spadek poziomu białkomoczu.⁴⁰

3.1.2. Interleukina 8

Interleukina 8 należy do grupy chemokin. Jest to grupa kilkunastu cytokin, o podobnej budowie i stosunkowo małej masie cząsteczkowej. Są one homologiczne w 20 do 50% pod względem sekwencji aminokwasowej i mają podobną funkcję – zasadniczym elementem ich działania jest działanie prozapalne i regulacja odpowiedzi immunologicznej. IL-8 należy do podrodziny chemokin α albo CXC (symbol ten pochodzi od pierwszych dwóch cystein oddzielonych przez jeden aminokwas). Jest ona mieszanką dwóch polipeptydów : ser-IL-8 składający się z 72 aminokwasów i ala-IL-8, składający się z 77 aminokwasów. Na komórkach odpowiadających na IL-8 znajdują się dwa receptory dla tej chemokiny: IL-8RA i IL-8RB. Produkowana jest głównie przez makrofagi i monocyty, ale także przez neutrofile, komórki śródbłónka i fibroblasty. Do najważniejszych funkcji IL-8 należą aktywacja neutrofilów (pobudza takie procesy jak chemotaksja, degranulacja, uwolnienie enzymów lizosomalnych, działanie cytotoksyczne) i hamowanie adherencji neutrofilów do komórek aktywowanego przez cytokiny śródbłónka naczyń. IL-8 stanowi także czynnik chemotaktyczny dla leukocytów.⁹⁵

Rola IL-8 w patogenezie zespołu metabolicznego pozostaje przedmiotem badań. Na uwagę zasługuje fakt, że IL-8 produkowana jest głównie przez tkankę tłuszczową wisceralną, podobnie jak adiponektyna, PAI-1 oraz IL-1 β , w odróżnieniu od na przykład leptyny, która produkowana jest głównie przez tkankę tłuszczową podskórną. Wydaje się to mieć istotne znaczenie z punktu widzenia patofizjologii zespołu metabolicznego, którego jednym z kryteriów rozpoznania jest stwierdzenie otyłości trzewnej.⁴¹ Wykazano, że stężenie IL-8 jest powiązane z wartością wskaźników BMI, WHR i odsetkiem tkanki tłuszczowej w organizmie. Obserwowano także wzrost stężenia IL-8 u osób z prawidłową tolerancją glukozy zarówno w trakcie przeprowadzania OGTT jak i w trakcie pomiaru insulinooporności metodą klamry euglikemicznej. U osób otyłych z upośledzoną tolerancją glukozy stężenie IL-8 było wyższe w stosunku do osób z analogiczną masą ciała ale z prawidłową tolerancją glukozy.¹⁰⁰

Wykazano także, że regularna aktywność fizyczna u pacjentów z zespołem metabolicznym powoduje spadek stężenia IL-8.¹⁰¹

3.1.3. Interleukina 10

Interleukina 10 spełnia szereg funkcji odpowiedzi immunologicznej, które w efekcie hamują odpowiedź typu komórkowego i odpowiedź zapalną. Produkowana jest przez aktywowane makrofagi, limfocyty T i B (w szczególności Th2) oraz monocyty i keratynocyty. Receptor dla IL-10 – IL10R znajduje się na powierzchni makrofagów, monocytów, limfocytów T i B oraz komórek NK. Składa się z dwóch podjednostek: podjednostki α i podjednostki β . Wielokierunkowe działanie IL-10 obejmuje między innymi: hamowanie produkcji cytokin przez limfocyty Th1 (szczególnie interferonu gamma, IL-2 i IL-3), hamowanie proliferacji limfocytów Th1 pobudzonych przez antygen, hamowanie produkcji cytokin przez monocyty i makrofagi (interleukin 1, 6, 8, 12, G-CSF, GM-CSF, TNF- α), hamowanie wytwarzania przez makrofagi reaktywnych związków tlenowych i tlenku azotu, stymulacja produkcji antagonisty dla receptora dla interleukiny 1, oraz pobudzanie wzrostu i różnicowania aktywowanych limfocytów.⁹⁵ IL-10 zalicza się do substancji o potencjale antiaterogennym. Przez swoje działanie przyczynia się przesunięcia różnicowania się linii limfocytarnej w kierunku odpowiedzi typu Th2 – humoralnej. Kluczowym etapem rozwoju miażdżycy jest prezentacja antygeny przez makrofagi limfocytom T. Następująca odpowiedź immunologiczna typu T helper 1 (Th1 – komórkowa) lub typu T helper 2 (Th2 –humoralna) ma wpływ na rozwój bądź spowolnienie procesu miażdżycy. Uważa się obecnie, że odpowiedź typu Th1 i jej mediatory: interferon γ , czynnik martwicy guza α , IL-1, IL-12 oraz IL-18 przyspieszają rozwój miażdżycy, podczas gdy odpowiedź typu Th2 i jej mediatory: IL-4, IL-5, IL-10 oraz IL-13 hamują jej rozwój.¹⁰² Wielce istotny jest też wpływ IL-10 na zmniejszenie aktywności kinazy NK- κ B, enzymu odpowiedzialnego za fosforylację białek inhibitorowych niezbędnych do translokacji czynnika NF- κ B. Jądrowy czynnik kappa B (NF- κ B) jest kluczowym czynnikiem transkrypcji dla rozwoju stanu zapalnego, a jego dysregulacja odgrywa ważną rolę w patogenezie zapalnych chorób przewlekłych w tym miażdżycy tętnic.¹⁰³ Poza ograniczeniem wytwarzania prozapalnych cytokin, interleukina 10 hamuje syntezę metaloproteinaz macierzy (MMP) i zwiększa produkcję tkankowego inhibitora metaloproteinazy macierzy-1 (TIMP-1) przez monocyty, co może odgrywać rolę w stabilizacji blaszki miażdżycowej.¹⁰⁴ W tkance tłuszczowej interleukina 10 jest produkowana przede wszystkim przez monocyty, ale wydzielana jest także przez adipocyty.¹⁰⁵ Zaobserwowano zmniejszenie

sekrecji IL-10 wraz ze wzrostem wielkości adipocytów.¹⁰⁶ Istnieją sprzeczne doniesienia odnośnie stężenia tej interleukiny w przebiegu zespołu metabolicznego.^{107 108 109 110 111 112}

3.1.4. Leptyna

Leptyna to białko o masie 16,7 kDa, zbudowane ze 167 aminokwasów. Kodowana przez gen *ob* (obese), który znajduje się na chromosomie 7q31.3. Receptor dla leptyny zlokalizowany jest w błonie komórkowej i jest pojedynczym łańcuchem aminokwasowym, składającym się z 3 domen: wewnątrzkomórkowej charakteryzującej się zmienną długością, przezbłonowej o stałej długości 23 aminokwasów oraz zewnątrzbłonowej zawierającej regiony wiążące cytokiny. Zmienność długości domeny wewnątrzbłonowej (cytoplazmatycznej) warunkuje istnienie izofrom receptora dla leptyny (Ob-R) i jest wynikiem alternatywnego składania mRNA. Najdłuższą izoformą receptora Ob jest izoforma Ob-Rb, która występuje w podwzgórzu oraz w mniejszych ilościach w innych tkankach i odpowiada za anorektyczne działanie leptyny. Receptory Ob-Ra biorą udział w transporcie leptyny do mózgu i występują w wielu tkankach w organizmie.¹¹³

Ekspresja genu *ob* pozostaje pod wpływem regulacji ze strony insuliny, estrogenów, TNF- α oraz diety bogatej w tłuszcze i węglowodany. Zahamowanie syntezy leptyny zachodzi pod wpływem zimna, głodzenia, wysiłku fizycznego, androgenów, hormonu wzrostu oraz wolnych kwasów tłuszczowych. Myszy z naturalną mutacją genu leptyny *ob/ob* są zwierzęcym modelem otyłości wykorzystywanym w badaniach nad patofizjologią tego schorzenia. Zwierzęta te charakteryzują się bezpłodnością i masywną otyłością wynikającą z hiperfagii oraz ze zmniejszonego zużycia energii, co jest następstwem mniejszej aktywności fizycznej oraz niższego poziomu podstawowej przemiany materii. U myszy obserwowane są hiperinsulinemia z insulinoopornością, hiperglikemia, pobudzenie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza a zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-tarczyca.

Leptyna jest syntetyzowana i wydzielana przez białą tkankę tłuszczową, a w mniejszym stopniu przez mózg, ścianę żołądka, łożysko, komórki owodni. Oś leptyna-jądro łukowate podwzgórza jest jedną z czynnościowych osi regulacyjnych, biorących udział w regulacji popędu żywieniowego w organizmie człowieka. Jej anorektyczne działanie jest wynikiem wzrostu ekspresji proopiomelanokortyny (POMC) oraz zahamowania ekspresji neuropeptydu Y (NPY) i białek zbliżonych do białka agouti

(„agouti-related” proteins, AGRP). Obok uszkodzenia receptora dla leptyny, także zablokowanie działania POMC, uszkodzenie receptora dla melanokortyny oraz działanie AGRP powoduje powstawanie otyłości u człowieka. Głównym działaniem leptyny jest hamujący wpływ na pobieranie pokarmu, regulacja wydatkowania energii oraz insulinowrażliwości. Leptyna reguluje także hemostazę energii poprzez: pobudzenie termogenezy przez wzrost zużycia energii, stymulację angiogenezy, pobudzenie procesów immunologicznych, pobudzenie funkcji rozrodczych, zahamowanie wydzielania insuliny i lipogenezy, wzrost podstawowej przemiany materii (PPM), pobudzenie funkcji tarczycy i uwalnianie trójjodotyroniny, oraz nasilenie syntezy białka rozprzęgającego procesy katabolizmu z procesem produkcji ciepła (UCP-1), poprzez wzrost ekspresji odpowiedniego mRNA.¹¹⁴

Poziom leptyny w osoczu zależy od płci, masy ciała i funkcji nerek. Wyższe stężenia leptyny obserwujemy u kobiet, osób otyłych i u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek.¹¹⁵ W otyłości w większości przypadków poziom leptyny jest znacznie podwyższony, co jest skutkiem wzrostu syntezy adipokiny przez tkankę tłuszczową, a także oporności podwzgórza na jej działanie. W zespole metabolicznym ze współwystępującą otyłością wisceralną występuje zjawisko leptynooporności. Leptynooporność to upośledzona wrażliwość receptorów leptyny w tkankach docelowych dla tej adipokiny. Zjawisko to jest przyczyną wtórnej hiperleptynemii w surowicy osób otyłych i prowadzi do stanu jej względnego niedoboru.¹¹⁶ Stwierdzono dodatnią zależność między stężeniem leptyny a zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie oraz wartością BMI.⁴⁸

Wykazano też, że leptyna wpływa na pogorszenie funkcji nerek u osób otyłych. Stymuluje proliferację komórek endotelialnych w kłębuszkach oraz produkcję TGF- β 1. Długotrwałe oddziaływanie stymuluje syntezę kolagenu typu 1 w komórkach mezangialnych oraz kolagenu typu 4 w endotelium kłębuszków, co przyczynia się do odkładania macierzy pozakomórkowej i sklerotyzacji kłębuszków nerkowych. Ponadto leptyna zwiększa też aktywność adrenergiczną w obrębie nerek, nadnerczy i w brunatnej tkance tłuszczowej oraz podnosi ciśnienie tętnicze.⁷⁷

Rolę leptyny w patofizjologii przewlekłej choroby nerek potwierdzono na szczurach – prowadzony przez 3 tygodnie wlew leptyny skutkował białkomoczem i stwardnieniem kłębuszków nerkowych.⁷⁸

4. Cele pracy

Celem głównym była identyfikacja zależności pomiędzy parametrami funkcji nerek a stężeniem interleukin: 6, 8, 10, leptyny oraz hsCRP u pacjentów z zespołem metabolicznym.

Cel główny realizowany był przez następujące cele pomocnicze:

1. Ocena stężeń interleukin 6, 8, 10, leptyny oraz hsCRP u pacjentów z zespołem metabolicznym.
2. Ocena funkcji nerek u pacjentów z zespołem metabolicznym.
3. Ocena zależności pomiędzy parametrami funkcji nerek a stężeniami interleukin: 6, 8, 10, leptyny oraz hsCRP.
4. Ocena zależności pomiędzy parametrami funkcji nerek a wybranymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi.

5. Materiały i metody

5.1. Badana populacja

Warunkiem koniecznym do włączenia do badania było uzyskanie świadomej zgody pacjenta w pisemnej formie. Pacjenci otrzymali ustną i pisemną informację na temat przeprowadzanego badania. Protokół badania uzyskał zgodę Terenowej Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (uchwała numer 1025/09).

W chwili włączenia do badania pacjenci spełniali następujące kryteria:

- rozpoznanie zespołu metabolicznego według kryteriów IDF z 2005 roku,
- wiek od 20 do 67 lat,
- do badania zakwalifikowano jedynie chorych z I stopniem nadciśnienia tętniczego, co umożliwiło odstawienie leków hipotensyjnych na okres od 5 do 7 dni, u chorych stosujących leki hipolipemizujące odstawiono je na okres od 5 do 7 dni.

Kryteria wyłączenia z badania:

- niewydolność nerek (oceniana na podstawie stężenia kreatyniny $> 115 \mu\text{mol/l}$ i/lub kliniczne cechy niewydolności nerek),
- aktywny stan zapalny (na podstawie wywiadu, badania klinicznego, stężenia leukocytów, OB, CRP, badania ogólnego moczu),
- choroby przebiegające ze stanem zapalnym w tle (astma oskrzelowa, POChP, stany zapalne jelit, dróg żółciowych, moczowych, laryngologicznych, ginekologicznych, choroby reumatyczne) na podstawie wywiadu, badania klinicznego, podstawowych parametrów biochemicznych,
- niewydolność serca (oceniana na podstawie badania klinicznego),
- zaburzenia funkcji wątroby (stężenie transaminaz: AlAT $> 45\text{U/l}$, AspAT $> 45\text{U/l}$ oraz kliniczne cechy uszkodzenia wątroby),
- cukrzyca typu 2 (oceniana na podstawie wywiadu, u chorych z ujemnym wywiadem dotyczącym obecności cukrzycy wykonywano test OGTT),
- nadciśnienie tętnicze II i III^o, wtórna postać nadciśnienia tętniczego (oceniane na podstawie wywiadu i badania klinicznego),
- choroba nowotworowa (oceniana na podstawie wywiadu i badania klinicznego),

- kobiety w ciąży (oceniańia na podstawie wywiadu),
- wtórna postać otyłości (oceniańia na podstawie wywiadu i badania klinicznego).

Badaniem objęto pacjentów Oddziału i Poradni Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Metabolicznych w Poznaniu. Zakwalifikowano 65 pacjentów w wieku od 25 do 67 lat, w tym 31 mężczyzn i 34 kobiety, oraz 15 zdrowych ochotników, porównywalnych względem płci i wieku do grupy z zespołem metabolicznym – 7 mężczyzn i 8 kobiet, w wieku od 20 do 64 lat.

5.2. Metodyka pracy

Każdy pacjent po spełnieniu kryteriów włączenia i wyłączenia z badania został poddany badaniu podmiotowemu, przedmiotowemu oraz badaniom laboratoryjnym.

Zebrano szczegółowy wywiad dotyczący przebytych chorób oraz aktualnych dolegliwości. Zapoznano się z dotychczasową i bieżącą dokumentacją medyczną (karty wypisowe z hospitalizacji, konsultacje specjalistyczne, wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych), a także z zażywanymi lekami i stosowanymi używkami.

Badanie przedmiotowe rozpoczęto od pomiaru aktualnego wzrostu i masy ciała. Pomiaru dokonano rano, na czczo, w białiznie. Do oceny masy ciała użyto wagi elektronicznej z dokładnością pomiaru do 0,1 kg. Następnie zmierzono wzrost, obwód talii mierzony w połowie odległości między dolnym brzegiem łuku żeberowego i górnym grzebieniem kości biodrowej, oraz obwód bioder mierzony na wysokości krętarzy większych.

Za otyłość brzuszna, zgodnie z kryteriami IDF, uznano obwód talii >80cm dla kobiet i >94cm dla mężczyzn.

Wyniki pomiaru masy ciała i wzrostu wykorzystano do obliczenia wskaźnika BMI, obliczonego według następującego wzoru:

$$\text{BMI} = \text{waga [kg]} / (\text{wzrost [m]})^2$$

Prawidłową masę ciała rozpoznano, gdy wartość BMI wynosiła poniżej 25 kg/m², nadwagę dla BMI w zakresie od 25 do 29,9 kg/m², zaś otyłość dla wartości wskaźnika równej lub przekraczającej 30 kg/m².

Badaną populację poddano pomiarowi ciśnienia tętniczego. Pomiar przeprowadzono przy użyciu sfigomanometru rtęciowego, trzykrotnie, w pozycji siedzącej, po dziesięciominutowym odpoczynku. Przed pomiarem zalecono godzinne powstrzymanie się od palenia tytoniu oraz spożycia kawy, mocnej herbaty i alkoholu. Do pomiaru użyto mankietu z gumową poduszką o szerokości 12 cm i długości 35cm, u osób otyłych zgodnie z wytycznymi użyto szerszych mankietów. Mankiet w trakcie pomiaru znajdował się 3 cm powyżej zgięcia łokciowego. Membranę stetoskopu umiejscowiono w dole łokciowym w miejscu maksymalnego tętnienia tętnicy ramiennej. Słupek rtęci obniżano z prędkością 2-3 mmHg/s. Pojawienie się tonów Korotkowa (faza 1) uznano za wartość skurczową, a ich ustąpienie (faza V) za wartość rozkurczową ciśnienia tętniczego. Ciśnienie tętnicze zarówno skurczowe jak i rozkurczowe mierzono z dokładnością do 2 mmHg. Na podstawie średniej z trzech pomiarów ciśnienia tętniczego, wykonywanych w ciągu trzech kolejnych dni obliczono średnie ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe.

Krew żylną do badań laboratoryjnych pobierano rano na czczo po 12 godzinach od ostatniego posiłku celem oznaczenia następujących parametrów: morfologii, OB, stężenia kreatyniny, parametrów gospodarki lipidowej, glukozy na czczo, AlAT, AspAT, interleukin 6, 8, 10, leptyny oraz hsCRP. Następnie przeprowadzono test OGTT. Zgodnie z przyjętym schematem pacjent wypijał 75g glukozy w 250 ml wody, a następnie w spoczynku nie przyjmując płynów, pokarmów i nie paląc tytoniu oczekiwał 2 godziny na ponowne pobranie krwi.

Do badań stężenia interleukin, leptyny oraz hsCRP pobierano krew z nakłucia żyły łokciowej do próbek separacyjnych, które nie zawierały antykoagulantu. Krew odwirowywano a uzyskaną surowicę zamrażano w temperaturze -20°C do czasu zgromadzenia odpowiedniej ilości próbek poddanych późniejszej analizie.

Oznaczenia wykonano przy użyciu następujących metod i zestawów:

- morfologia – przy użyciu systemu Cell-Dyn 3700
- OB – przy użyciu zestawu firmy Sarstedt
- kreatynina – przy użyciu metody kalorymetrycznej Jaffa
- aminotransferazy alaninowa (AlAT) i asparaginianowa(AspAT) – przy użyciu metody enzymatycznej
- parametry gospodarki lipidowej – oznaczono stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL, frakcji LDL oraz trójglicerydów metodą enzymatyczną z wykorzystaniem testów komercyjnych

- glikemia na czczo i w doustnym teście tolerancji glukozy – metoda enzymatyczna z użyciem testów komercyjnych
- interleukina 6 – przy użyciu zestawu firmy eBioscience metodą ELISA
- interleukina 8 – przy użyciu zestawu firmy eBioscience metodą ELISA
- interleukina 10 – przy użyciu zestawu firmy eBioscience metodą ELISA
- leptyna – przy użyciu zestawu firmy eBioscience metodą ELISA
- hsCRP – przy użyciu zmodyfikowanej metody turbidymetrycznej PETIA
- e-GFR obliczono ze wzoru MDRD
- wskaźnik albumina/kreatynina w jednorazowej porannej próbce moczu metodą turbidymetryczną
- oznaczenie stężenia albuminy w próbce moczu ze zbiórki 24-godzinnej metodą turbidymetryczną

Zakresy norm laboratoryjnych były następujące:

AlAT:	10-45 U/l
AspAT:	10-35 U/l
kreatynina:	53-115 μ mol/l
klirens kreatyniny:	obliczono na podstawie wzoru MDRD $eGFR = 186 \times P_{cr}(\text{mg/dl})^{-1,154} \times \text{wiek}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (dla kobiet)}$ 130 \pm 20 ml/min/1,73m ² dla mężczyzn 115 \pm 15ml/min/1,73m ² dla kobiet
cholesterol całkowity:	3,9-5,2 mmol/l
HDL cholesterol:	0,9-1,8 mmol/l (mężczyźni), 1,0-2,1 mmol/l (kobiety)
LDL cholesterol:	0,0-3,5 mmol/l
trójglicerydy:	0,3-1,7 mmol/l
glikemia na czczo:	<100mg/dl (< 5,6 mmol/l) – prawidłowa glikemia na czczo 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) – nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG) \geq 126 mg/dl (\geq 7,0 mmol/l) – cukrzyca (do rozpoznania konieczny dwukrotny pomiar)
glikemia w 120 min. OGTT:	<140 mg/dl (<7,8 mmol/l) prawidłowa tolerancja glukozy (NGT)

140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l) – nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)

≥200mg/dl (≥11,1 mmol/l) – cukrzyca

Zastosowano przelicznik z mmol/l na mg/dl: 1 mmol/l = 18,1 mg/dl.

interleukina 6: 0,0-12,7 pg/ml

interleukina 8: 34,8-666,4 pg/ml

interleukina 10: według producenta nie określono normy dla IL-10, a wzrost stężenia jest zależny od występującego schorzenia

hsCRP: 0,0-5,0 mg/ml

leptyna: 1,0-45,0 ng/ml

ACR: poniżej 20 mg/g kreatyniny dla mężczyzn

poniżej 30 mg/g kreatyniny dla kobiet

albuminuria: poniżej 30 mg/24 godziny

W metodzie immunoenzymatycznej ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) wykorzystane jest zjawisko swoistego rozpoznawania unieruchomionego na podłożu antygeny zawartego w osoczu krwi osoby badanej tj. leptyny i wymienionych interleukin przez swoiste przeciwciała związane z enzymem. Dodane wyznakowane przeciwciała tworzą kompleksy immunologiczne ze swoistymi antygenami. Po wypłukaniu niezwiązanych przeciwciał i dodaniu substratu dla enzymu związanego z przeciwciałem zaszła reakcja enzymatyczna w efekcie, której powstał produkt barwny. Wykrycie jego obecności poprzez zmianę zabarwienia próby świadczyło o obecności badanej adipokiny w materiale. Im większe było stężenie adipokiny, tym intensywniejszą zmianę barwy obserwowano. Mierząc intensywność barwy otrzymanego produktu dokonano analizy ilościowej. Procedurę badawczą przeprowadzono zgodnie z zaleceniami producenta. Badanie immunoenzymatyczne wykonano w Pracowni Kliniki Fizjoterapii, Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Stężenie białka C-reaktywnego oznaczano przy użyciu zmodyfikowanej metody turbidymetrycznej PETIA. W metodzie tej wykorzystywane są specyficzne przeciwciała monoklonalne. W odróżnieniu od metody klasycznej, metoda turbidymetryczna zmodyfikowana pozwala na oznaczenie białek niskocząsteczkowych i zwiększa czułość metody do 10^{-10} mol/l z 10^{-8} mol/l. Stąd metoda, która ma zastosowanie w oznaczaniu niskich stężeń CRP nazywana jest metodą o wysokiej czułości a białko CRP opisuje się dodatkowo literami „hs” – high sensitivity.

6. Krytyka metody

6.1. Badana populacja

Do badania włączono grupę 65 pacjentów ze stwierdzonym zespołem metabolicznym oraz 15 zdrowych ochotników. Ograniczenie liczebności wynikało z wysokich kosztów przeprowadzonego badania. Pomimo tego ograniczenia, grupy były wystarczająco duże do przeprowadzenia analiz statystycznych.

Obie grupy były porównywalne pod względem płci i wieku. W grupie z zespołem metabolicznym najmłodszy uczestnik badania miał 25 lat a najstarszy 67, zaś w grupie kontrolnej najmłodszy uczestnik miał 20 lat, najstarszy zaś 64 lata. Można więc przyjąć zróżnicowanie wiekowe obydwu grup za stosunkowo niewielkie. Podobnie przedstawiało się zróżnicowanie grup pod względem płci. W grupie badanej było 31 mężczyzn i 34 kobiet a w grupie kontrolnej 7 mężczyzn i 8 kobiet.

Pacjenci z zespołem metabolicznym otrzymywali leczenie hipolipemizujące lub hipotensyjne. Wymienione leki odstawiono na okres około 5 dni przed pobraniem krwi do badań laboratoryjnych. Ze względów etycznych nie odstawiono leków na dłuższy okres, nie można więc wykluczyć wpływu stosowanych leków na otrzymane wyniki badań. Przyjmowane wcześniej statyny, przez swoje plejotropowe działanie mogły wpłynąć na parametry stanu zapalnego w tym hsCRP. Stosowane w leczeniu hipotensyjnym ACE-inhibitory mogły wpłynąć na parametry funkcji nerek.

W badanej populacji nie można wykluczyć z całym prawdopodobieństwem istnienia schorzeń związanych z podwyższeniem parametrów stanu zapalnego. Pomimo starannego badania przedmiotowego, podmiotowego oraz wykonanych badaniach laboratoryjnych nie przeprowadzono m.in. dokładnych konsultacji ginekologicznych i stomatologicznych. Choroby jamy ustnej lub układu płciowego mogły mieć wpływ na otrzymane wyniki badań.

Należy jednak zaznaczyć, że wszystkimi dostępnymi metodami starano się wykluczyć obecność przewlekłego stanu zapalnego w obydwu badanych grupach.

Nie badano także zależności między eGFR a ciśnieniem wewnątrzbrzusznym, mającym wpływ na wartość przesączania kłębuszkowego u pacjentów otyłych.

Z powodu ograniczeń finansowych w poniższej pracy nie oceniano stężenia insuliny i wskaźników insulinooporności, co niewątpliwie wzbogaciłoby badania własne nad glomerulopatią związaną z otyłością.

6.2. Metodyka badania

Podstawowe badania biochemiczne wykonywano natychmiast po pobraniu krwi od pacjenta. Oznaczenia adipokin wykonano po zebraniu wszystkich koniecznych próbek. W tym celu krew pobieraną od pacjenta odwirowywano a otrzymaną surowicę zamrażano. Identyczne warunki pobierania krwi, opracowania laboratoryjnego, przechowywania i oznaczania badanych parametrów miały na celu zapewnienie wiarygodności otrzymanych wyników.

Pomiar ciśnienia tętniczego wykonywany był zgodnie z zaleceniami PTNT zarówno w zakresie techniki pomiaru jak i sprzętu pomiarowego i przygotowania samego pacjenta.

Ocena stopnia otyłości, ilości i rozkładu tkanki tłuszczowej wykonywana była przy pomocy powszechnie używanych, tanich i dostępnych metod badawczych takich jak: obliczanie wskaźnika BMI, pomiar obwodu pasa, pomiar obwodu bioder, obliczanie wskaźnika WHR. Ze względu na koszty odstąpiono od oceny ilości tkanki tłuszczowej metodą rezonansu magnetycznego.

W licznych badaniach udowodniono, że określanie stopnia wydolności nerek u osób otyłych w oparciu o wzory Cockcrofta-Gaulta oraz MDRD jest obarczone błędem. Fałszywie wysokie wartości przynosi zwłaszcza obliczanie GFR z zastosowaniem pierwszego z tych wzorów, dlatego nie powinien być on wykorzystywany do oceny przesączania kłębuszkowego w tej grupie pacjentów. Wartości GFR bardziej zbliżone do rzeczywistych pozwala uzyskać wzór MDRD, ale i jego wyniki obarczone są błędem wynoszącym co najmniej 10 ml/min.¹¹⁷ Ostatecznie zdecydowano się na zastosowanie wzoru MDRD ze względu na fakt, że w piśmiennictwie dotyczącym glomerulopatii związanej z otyłością i w badaniach nad funkcją nerek w otyłości jest on powszechnie stosowany. Ponadto zastosowanie metod bezpośrednich byłoby trudne technicznie, a także obarczone wysokimi kosztami oraz ryzykiem powikłań w tym ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznej.

7. Analiza statystyczna

Obliczenia wykonano przy użyciu programu Statistica 10 firmy StatSoft. Jako poziom istotności przyjęto $\alpha=0,05$. Wynik uznano za istotny statystycznie, gdy $p<\alpha$. Do zbadania zgodności rozkładu zmiennych zmierzonych na skali interwałowej z rozkładem normalnym zastosowano test Lillieforsa i Shapiro-Wilka. Do porównania zmiennych zmierzonych na skali interwałowej, w przypadku zgodności rozkładu zmiennej z rozkładem normalnym i równych wariancji, zastosowano test t-Studenta dla prób niepowiązanych lub test z niezależną estymacją wariancji (w przypadku braku równości wariancji). Do porównania zmiennych zmierzonych na skali interwałowej niemających rozkładu zgodnego z normalnym, zastosowano test Manna-Whitneya. Do zbadania zależności pomiędzy zmiennymi zmierzonymi na skali interwałowej, z powodu braku zgodności z rozkładem normalnym, obliczono współczynnik korelacji rangowej R_S Spearmana. Aby zbadać istnienie zależności między zmiennymi nominalnymi, zastosowano test niezależności χ^2 .

8. Wyniki

Badaniem objęto 65 pacjentów, w tym 31 (47,7%) mężczyzn i 34 (52,3%) kobiet, oraz 15 zdrowych ochotników – 7 (46,7%) mężczyzn i 8 (53,3%) kobiet.

Średni wiek w badanej grupie wynosił $50,6 \pm 10,6$ lat, maksymalny 67 lat, minimalny 25 lat. W grupie kontrolnej średni wiek wyniósł $44 \pm 12,6$ lat, maksymalny 64 lata, minimalny 20 lat.

Grupa badana nie wykazała rozkładu normalnego pod względem wieku, zaś grupa kontrolna charakteryzowała się rozkładem normalnym.

8.1. Parametry antropometryczne, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze

Średnia masa ciała w grupie badanej wynosiła $98,8 \pm 20,5$ kg. Średnia wartość BMI wyniosła $34,4 \pm 6,4$ kg/m². Średni obwód talii wynosił $111,2 \pm 15,9$ cm, natomiast średni obwód bioder $115 \pm 14,2$ cm. Średnia wartość WHR wyniosła $0,97 \pm 0,14$. Średnia wartość skurczowego ciśnienia tętniczego w grupie badanej wynosiła $153,6 \pm 14,6$ mmHg. Średnia wartość rozkurczowego ciśnienia tętniczego wynosiła $91,3 \pm 7$ mmHg.

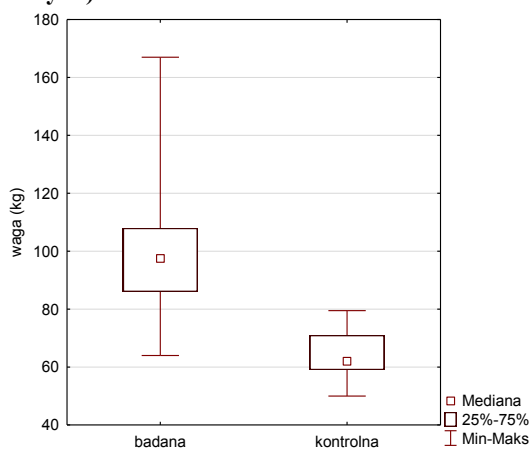
W grupie kontrolnej średnia masa ciała wyniosła $64,2 \pm 8,2$ kg. Średnia wartość BMI wynosiła $22,6 \pm 1,7$ kg/m². Średni obwód talii wynosił $73,5 \pm 3,4$ cm, natomiast średni obwód bioder $94,1 \pm 5,6$ cm. Średnia wartość WHR wynosiła $0,78 \pm 0,1$. Średnia wartość skurczowego ciśnienia tętniczego wynosiła $117,1 \pm 8$ mmHg. Średnia wartość rozkurczowego ciśnienia tętniczego wynosiła $74,1 \pm 4,9$ mmHg.

Powyższe wyniki zostały przedstawione w tabeli 1.

Tabela 1. Parametry antropometryczne, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze

zmienna	grupa badana n=65				grupa kontrolna n=15				istotność statystyczna
	średnia \pm SD	mediana	minimum	maksimum	średnia \pm SD	mediana	minimum	maksimum	p
masa ciała (kg)	98,8 \pm 20,5	97,5	64	167	64,2 \pm 8,2	62	50	79,5	<0,001
wzrost (cm)	169,3 \pm 9,5	167	152	190	168,1 \pm 8,9	167	154	186	0,77
BMI (kg/m ²)	34,4 \pm 6,4	33	25	55,85	22,6 \pm 1,7	22,6	19,5	24,9	<0,001
obwód talii (cm)	111,2 \pm 15,9	108	85	156	73,5 \pm 3,4	72	70	79	<0,001
obwód bioder (cm)	115 \pm 14,2	116	87	161	94,1 \pm 5,6	96	81	100	<0,001
WHR	0,97 \pm 0,14	0,96	0,71	1,2	0,78 \pm 0,1	0,77	0,7	0,97	<0,001
śr. SBP (mmHg)	153,6 \pm 14,6	151,7	125	188,3	117,1 \pm 8	120	101,7	128,3	<0,001
śr. DBP (mmHg)	91,3 \pm 7	90	75	108,3	74,1 \pm 4,9	73,3	66,7	86,7	<0,001

Rycina 1. Wykres masy ciała w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)

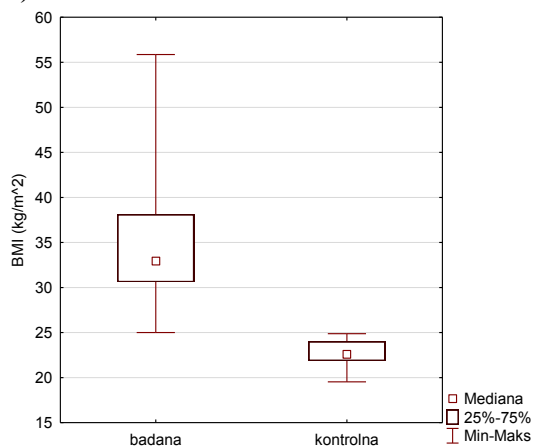


badana – grupa badana (z zespołem metabolicznym)

kontrolna – grupa kontrolna (osoby zdrowe)

Wykazano istotnie wyższą masę ciała ($p < 0,05$) w grupie badanych z zespołem metabolicznym.

Rycina 2. Wykres BMI w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)



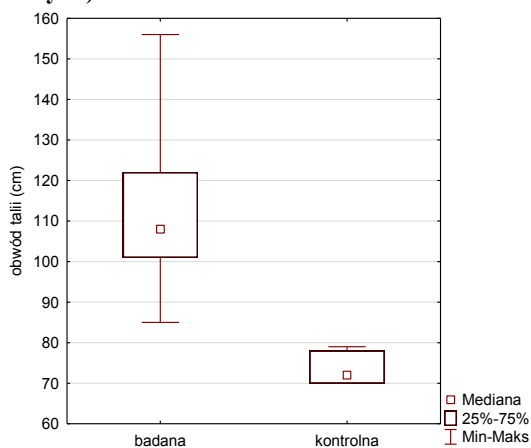
badana – grupa badana (z zespołem metabolicznym)

kontrolna – grupa kontrolna (osoby zdrowe)

BMI – wskaźnik masy ciała

Wykazano istotnie wyższe BMI ($p < 0,05$) w grupie badanych z zespołem metabolicznym.

Rycina 3. Wykres obwodu talii w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)

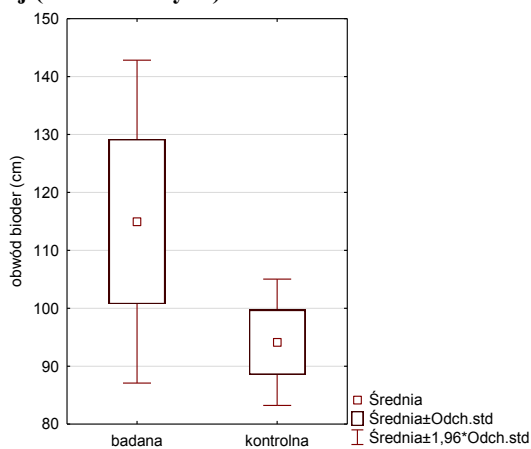


badana – grupa badana (z zespołem metabolicznym)

kontrolna – grupa kontrolna (osoby zdrowe)

Wykazano istotnie wyższy obwód talii ($p < 0,05$) w grupie badanych z zespołem metabolicznym.

Rycina 4. Wykres obwodu bioder w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)

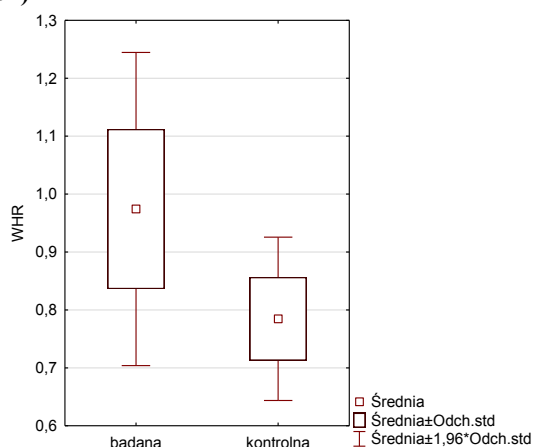


badana – grupa badana (z zespołem metabolicznym)

kontrolna – grupa kontrolna (osoby zdrowe)

Wykazano istotnie wyższy obwód bioder ($p < 0,05$) w grupie badanych z zespołem metabolicznym.

Rycina 5. Wykres WHR w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)



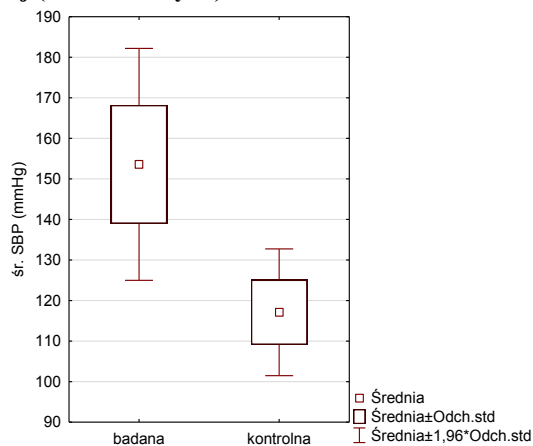
badana – grupa badana (z zespołem metabolicznym)

kontrolna – grupa kontrolna (osoby zdrowe)

WHR – wskaźnik talia/biodra

Wykazano istotnie wyższy WHR ($p < 0,05$) w grupie badanych z zespołem metabolicznym.

Rycina 6. Wykres średniego SBP w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)



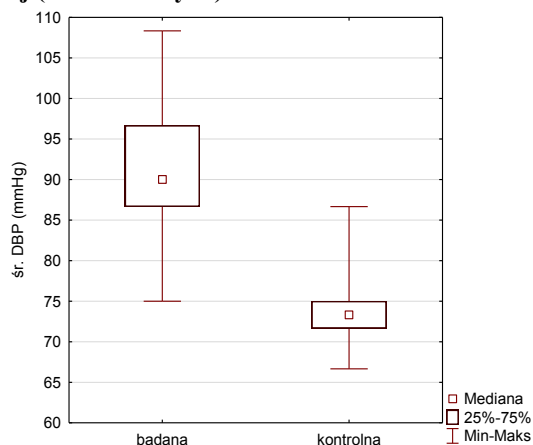
badana – grupa badana (z zespołem metabolicznym)

kontrolna – grupa kontrolna (osoby zdrowe)

śr.SBP – średnie ciśnienie tętnicze skurczowe

Wykazano istotnie wyższe średnie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego ($p < 0,05$) w grupie badanych z zespołem metabolicznym.

Rycina 7. Wykres średniego DBP w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)



badana – grupa badana (z zespołem metabolicznym)

kontrolna – grupa kontrolna (osoby zdrowe)

śr.DBP – średnie ciśnienie tętnicze rozkurczowe

Wykazano istotnie wyższe średnie wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego ($p < 0,05$) w grupie badanych z zespołem metabolicznym.

8.2. Parametry biochemiczne

Średnie stężenie cholesterolu całkowitego w grupie badanej wynosiło $5,89 \pm 1,37$ mmol/l. Średnie stężenie LDL cholesterolu wyniosło $3,73 \pm 1,13$ mmol/l. Średnie stężenie HDL cholesterolu wynosiło $1,18 \pm 0,32$ mmol/l, natomiast średnie stężenie trójglicerydów – $2,14 \pm 0,86$ mmol/l. Średnie stężenie glukozy na czczo wyniosło $5,11 \pm 0,42$ mmol/l. Średnie stężenie ALAT wyniosło $29,89 \pm 10,38$ U/l, zaś AspAT – $26,92 \pm 8,54$ U/l.

Średnie stężenie cholesterolu całkowitego w grupie kontrolnej wynosiło $4,92 \pm 0,27$ mmol/l. Średnie stężenie LDL cholesterolu wyniosło $2,51 \pm 0,55$ mmol/l. Średnie stężenie HDL cholesterolu wynosiło $1,74 \pm 0,45$ mmol/l, natomiast średnie stężenie trójglicerydów – $0,99 \pm 0,39$ mmol/l. Średnie stężenie glukozy na czczo wyniosło $4,99 \pm 0,49$ mmol/l. Średnie stężenie ALAT wyniosło $25,4 \pm 8,85$ U/l, zaś AspAT – $19,93 \pm 4,25$ U/l.

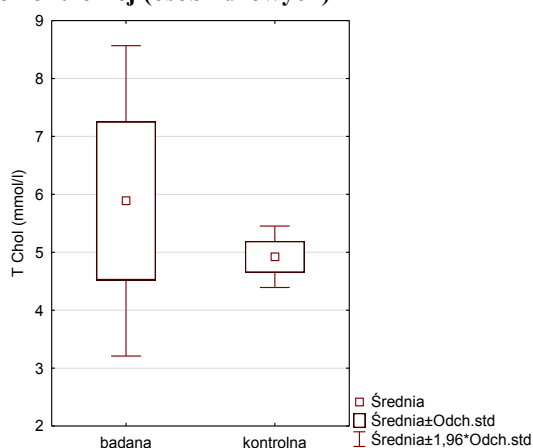
Wykazano istotnie wyższe stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, trójglicerydów, AspAT, oraz istotnie niższe stężenie cholesterolu HDL w grupie badanej z zespołem metabolicznym w porównaniu z grupą kontrolną.

Powyższe wyniki zostały przedstawione w tabeli 2.

Tabela 2. Parametry biochemiczne

zmienna	grupa badana n=65				grupa kontrolna n=15				istotność statystyczna
	średnia ± SD	mediana	minimum	maksimum	średnia ± SD	mediana	minimum	maksimum	p
T chol (mmol/l)	5,89 ± 1,37	5,75	3,09	9,69	4,92 ± 0,27	4,9	4,29	5,24	<0,001
LDL chol (mmol/l)	3,73 ± 1,13	3,74	0,91	6,18	2,51 ± 0,55	2,48	1,25	3,43	<0,001
HDL chol (mmol/l)	1,18 ± 0,32	1,11	0,63	2,36	1,74 ± 0,45	1,55	1,32	2,91	<0,001
Tg (mmol/l)	2,14 ± 0,86	1,9	0,68	5,84	0,99 ± 0,39	1,05	0,37	1,58	<0,001
glukoza (mmol/l)	5,11 ± 0,42	5,17	4	5,6	4,99 ± 0,49	5,01	4,23	5,78	0,27
AIAT (U/l)	29,89 ± 10,38	27	7	45	25,4 ± 8,85	27	13	45	0,18
AspAT (U/l)	26,92 ± 8,54	24	13	45	19,93 ± 4,25	20	10	26	<0,001

Rycina 8. Wykres stężenia cholesterolu całkowitego w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)



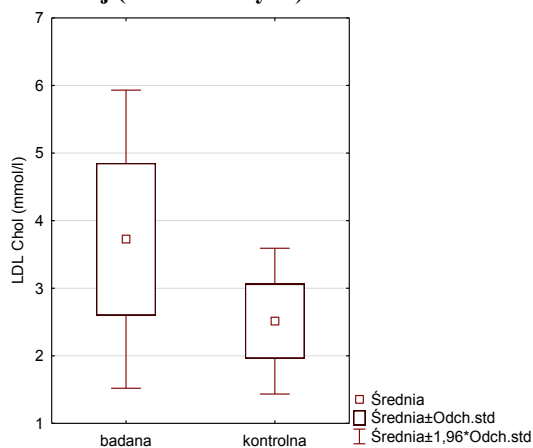
badana – grupa badana (z zespołem metabolicznym)

kontrolna – grupa kontrolna (osoby zdrowe)

T Chol (mmol/l) – stężenie cholesterolu całkowitego (mmol/l)

Wykazano istotnie wyższe stężenie cholesterolu całkowitego ($p < 0,05$) w grupie badanych z zespołem metabolicznym.

Rycina 9. Wykres stężenia cholesterolu LDL w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)



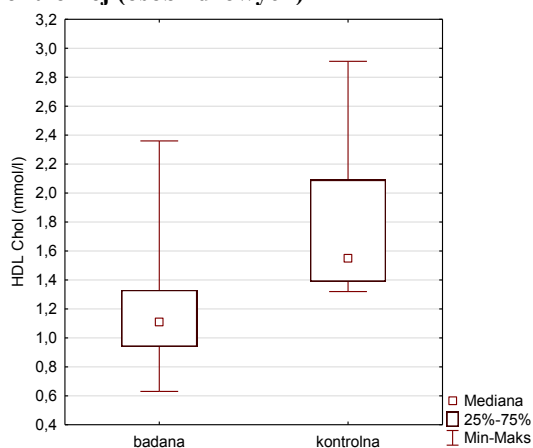
badana – grupa badana (z zespołem metabolicznym)

kontrolna – grupa kontrolna (osoby zdrowe)

LDL Chol (mmol/l) – stężenie cholesterolu LDL (mmol/l)

Wykazano istotnie wyższe stężenie cholesterolu LDL ($p < 0,05$) w grupie badanych z zespołem metabolicznym.

Rycina 10. Wykres stężenia cholesterolu HDL w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)



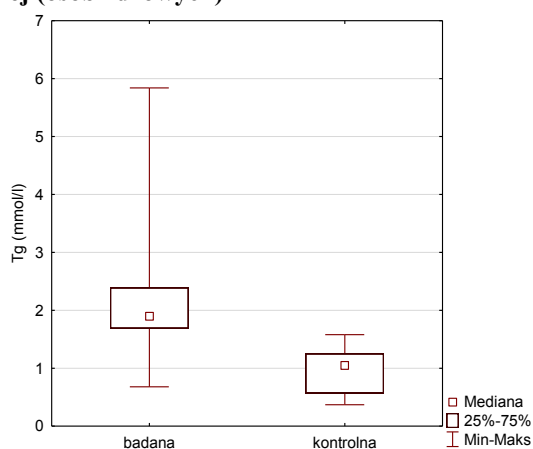
badana – grupa badana (z zespołem metabolicznym)

kontrolna – grupa kontrolna (osoby zdrowe)

HDL Chol (mmol/l) – stężenie cholesterolu HDL (mmol/l)

Wykazano istotnie niższe stężenie cholesterolu HDL ($p < 0,05$) w grupie badanych z zespołem metabolicznym.

Rycina 11. Wykres stężenia trójglicerydów w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)



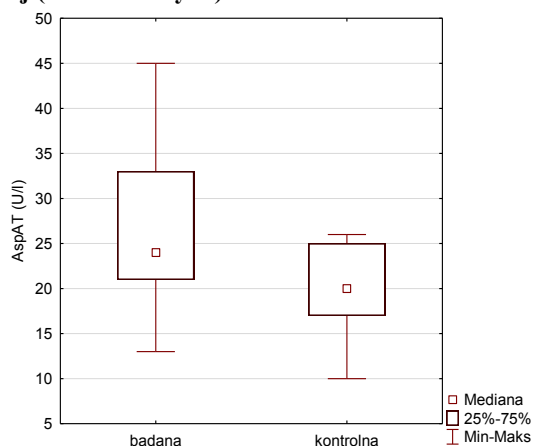
badana – grupa badana (z zespołem metabolicznym)

kontrolna – grupa kontrolna (osoby zdrowe)

Tg (mmol/l) – stężenie trójglicerydów (mmol/l)

Wykazano istotnie wyższe stężenie trójglicerydów ($p < 0,05$) w grupie badanych z zespołem metabolicznym.

Rycina 12. Wykres stężenia AspAT w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)



badana – grupa badana (z zespołem metabolicznym)

kontrolna – grupa kontrolna (osoby zdrowe)

AspAT (mmol/l) – transaminaza asparaginianowa (mmol/l)

Wykazano istotnie wyższe stężenie AspAT ($p < 0,05$) w grupie badanych z zespołem metabolicznym.

8.3. Parametry funkcji nerek

Średnie stężenie kreatyniny w grupie badanej wynosiło $81,57 \pm 15,08 \mu\text{mol/l}$. Średnie eGFR wyniosło $85,30 \pm 18,02 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Średni poziom albuminurii wynosił $16,69 \pm 7,39 \text{ mg/24h}$, natomiast średnie ACR (wskaźnik albumina/kreatynina) – $13,97 \pm 5,54 \text{ mg/g}$.

Średnie stężenie kreatyniny w grupie kontrolnej wynosiło $67,80 \pm 9,79 \mu\text{mol/l}$. Średnie eGFR wyniosło $107,93 \pm 24,25 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Średni poziom albuminurii wynosił $9,24 \pm 2,53 \text{ mg/24h}$, natomiast średnie ACR – $7,55 \pm 2,19 \text{ mg/g}$.

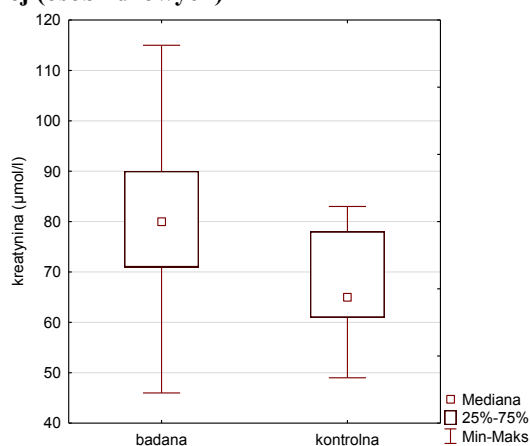
Wykazano istotnie wyższe stężenia kreatyniny, ACR i poziomu albuminurii, oraz istotnie niższy eGRF u pacjentów z zespołem metabolicznym w porównaniu do badanych w grupie kontrolnej.

Powyższe wyniki zostały przedstawione w tabeli 3.

Tabela 3. Parametry funkcji nerek

zmienna	grupa badana n=65				grupa kontrolna n=15				istotność statystyczna
	średnia ± SD	mediana	minimum	maksimum	średnia ± SD	mediana	minimum	maksimum	p
kreatynina (mmol/l)	81,57±15,08	80	46	115	67,8±9,79	65	49	83	<0,001
eGFR (ml/min/1,73m ²)	85,30±18,02	83,8	60,38	134,5	107,93±24,25	105,68	73,65	163,42	<0,001
albuminuria (mg/24h)	16,69±7,39	16	6,9	41	9,24±2,53	9,5	4,5	14,5	<0,001
ACR (mg/g)	13,97±5,54	14	4,3	28	7,55±2,19	7,8	4,2	12,1	<0,001

Rycina 13. Wykres stężenia kreatyniny w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)

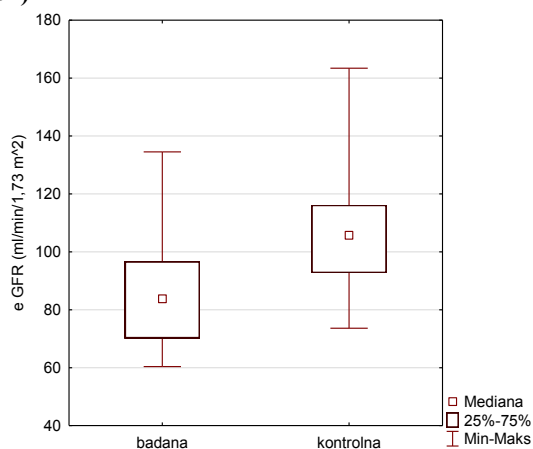


badana – grupa badana (z zespołem metabolicznym)

kontrolna – grupa kontrolna (osoby zdrowe)

Wykazano istotnie wyższe stężenie kreatyniny ($p < 0,05$) w grupie badanych z zespołem metabolicznym.

Rycina 14. Wykres eGFR w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)



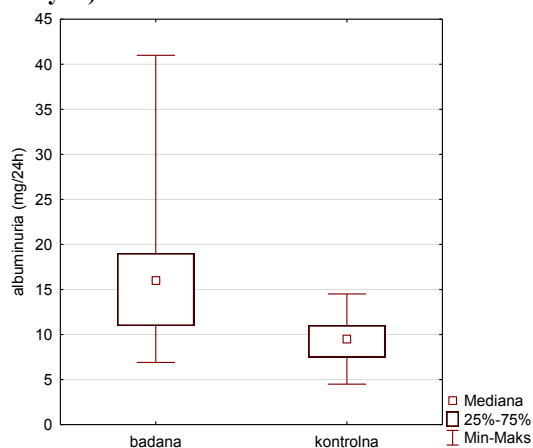
badana – grupa badana (z zespołem metabolicznym)

kontrolna – grupa kontrolna (osoby zdrowe)

e GFR – wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ml/min/1,73m²)

Wykazano istotnie niższy eGFR ($p < 0,05$) w grupie badanych z zespołem metabolicznym.

Rycina 15. Wykres albuminurii w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)

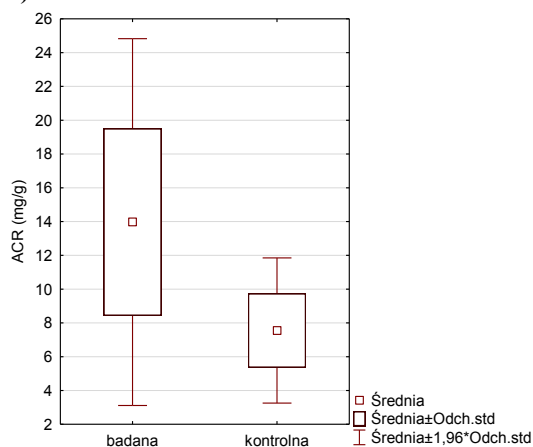


badana – grupa badana (z zespołem metabolicznym)

kontrolna – grupa kontrolna (osoby zdrowe)

Wykazano istotnie wyższą albuminurię ($p < 0,05$) w grupie badanych z zespołem metabolicznym.

Rycina 16. Wykres ACR w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)



badana – grupa badana (z zespołem metabolicznym)

kontrolna – grupa kontrolna (osoby zdrowe)

ACR – wskaźnik albumina/kreatynina (mg/g)

Wykazano istotnie wyższy ACR ($p < 0,05$) w grupie badanych z zespołem metabolicznym.

8.4. Interleukina 6, 8, 10, leptyna, hsCRP

Średnie stężenie interleukiny 6 w grupie badanej wynosiło $23,6 \pm 1,42$ pg/ml. Średnie stężenie interleukiny 8 wyniosło $9,34 \pm 14,02$ pg/ml. Średni poziom interleukiny 10 wynosił $0,33 \pm 0,08$ pg/ml, natomiast średnie stężenie hsCRP $4,2 \pm 2,6$ mg/l. Średnie stężenie leptyny wynosiło $40,79 \pm 16,16$ ng/ml.

Średnie stężenie interleukiny 6 w grupie kontrolnej wynosiło $22,36 \pm 1,01$ pg/ml. Średnie stężenie interleukiny 8 wyniosło $7,5 \pm 7,9$ pg/ml. Średni poziom interleukiny 10 wynosił $0,32 \pm 0,03$ pg/ml, natomiast średnie stężenie hsCRP $2,44 \pm 1,56$ mg/l. Średnie stężenie leptyny wynosiło $13,26 \pm 13,34$ ng/ml.

Wykazano istotnie wyższe stężenia interleukiny 6, hsCRP i leptyny u pacjentów z zespołem metabolicznym w porównaniu do badanych w grupie kontrolnej.

Powyższe wyniki zostały przedstawione w tabeli 4.

W podgrupie kobiet wykazano istotnie wyższe stężenia leptyny w porównaniu do grupy mężczyzn w grupie badanej z zespołem metabolicznym oraz w całej badanej populacji. W podgrupie kobiet z zespołem metabolicznym (n=34) średnie stężenie leptyny wyniosło $46,8 \pm 12,23$ ng/ml, zaś w podgrupie mężczyzn z zespołem metabolicznym (n=31) średnie stężenie leptyny wyniosło $34,2 \pm 17,5$ ng/ml.

Powyższe wyniki zostały przedstawione w tabeli 5.

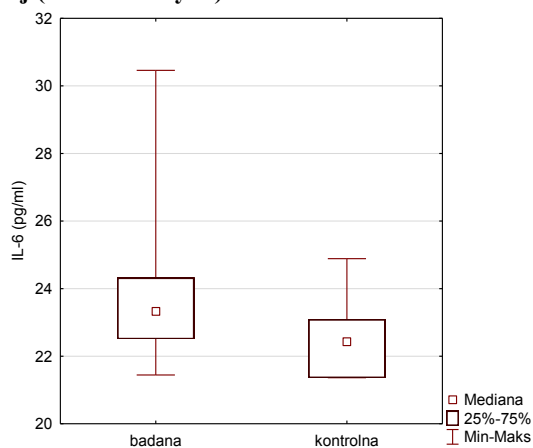
Tabela 4. Stężenia interleukin 6, 8, 10, leptyny, hsCRP

zmienna	grupa badana n=65				grupa kontrolna n=15				istotność statystyczna
	średnia \pm SD	mediana	minimum	maksimum	średnia \pm SD	mediana	minimum	maksimum	p
IL-6 (pg/ml)	23,6 \pm 1,42	23,33	21,45	30,46	22,36 \pm 1,01	22,43	21,36	24,89	<0,001
IL-8 (pg/ml)	9,34 \pm 14,02	5,45	0	95,23	7,5 \pm 7,9	5,02	0	31,4	0,80
IL-10 (pg/ml)	0,33 \pm 0,08	0,32	0,28	0,92	0,32 \pm 0,03	0,29	0,28	0,4	0,15
hs CRP (mg/l)	4,2 \pm 2,6	3,59	0,2	8,9	2,44 \pm 1,56	1,85	0,5	6	0,01
leptyna (ng/ml)	40,79 \pm 16,16	51,29	2,12	53,22	13,26 \pm 13,34	8,83	0,76	52,89	<0,001

Tabela 5. Stężenie leptyny w zależności od płci w grupie badanej (z zespołem metabolicznym)

zmienna	kobiety z ZM n=34				mężczyźni z ZM n=31				istotność statystyczna
	średnia \pm SD	mediana	minimum	maksimum	średnia \pm SD	mediana	minimum	maksimum	p
leptyna (ng/ml)	46,8 \pm 12,23	53,22	4,99	53,22	34,2 \pm 17,5	35,95	2,12	53,22	0,003

Rycina 17. Wykres stężenia interleukiny 6 w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)



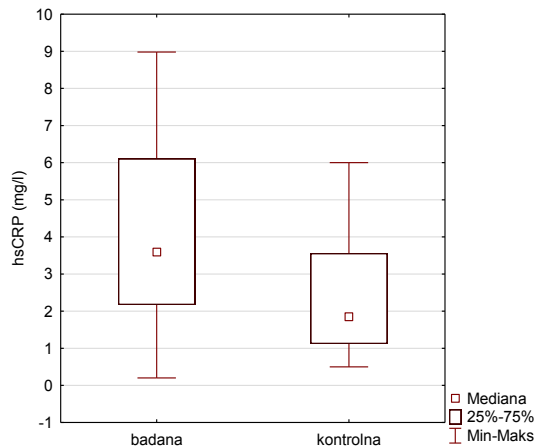
badana – grupa badana (z zespołem metabolicznym)

kontrolna – grupa kontrolna (osoby zdrowe)

IL-6 – interleukina 6 (pg/ml)

Wykazano istotnie wyższe stężenie interleukiny 6 ($p < 0,05$) w grupie badanych z zespołem metabolicznym.

Rycina 18. Wykres stężenia hsCRP w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)

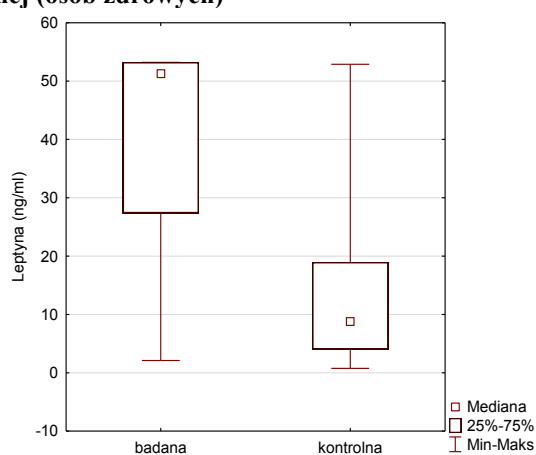


badana – grupa badana (z zespołem metabolicznym)

kontrolna – grupa kontrolna (osoby zdrowe)

Wykazano istotnie wyższe stężenie hsCRP ($p < 0,05$) w grupie badanych z zespołem metabolicznym.

Rycina 19. Wykres stężenia leptyny w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)



badana – grupa badana (z zespołem metabolicznym)

kontrolna – grupa kontrolna (osoby zdrowe)

Wykazano istotnie wyższe stężenie leptyny ($p < 0,05$) w grupie badanych z zespołem metabolicznym.

8.5. Korelacje między parametrami funkcji nerek a adipokinami oraz wybranymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi

8.5.1. Zależność pomiędzy GFR a pozostałymi parametrami

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę regresji pomiędzy GFR a poszczególnymi parametrami. Analizę przeprowadzono dla wszystkich badanych, dla badanych z zespołem metabolicznym oraz badanych z grupy kontrolnej.

Analiza wszystkich badanych wykazała korelację pomiędzy GFR a wiekiem, obwodem talii, obwodem bioder, BMI, średnim ciśnieniem tętniczym skurczowym i rozkurczowym, ACR, albuminurią, stężeniem cholesterolu LDL, HDL oraz leptynemią.

W grupie badanej z zespołem metabolicznym uzyskano korelację pomiędzy GFR a wiekiem, ACR, albuminurią oraz leptynemią.

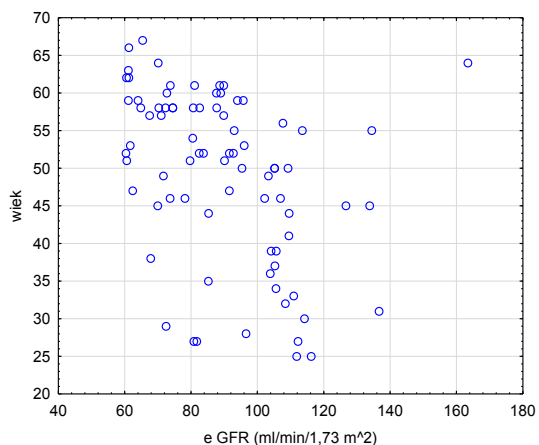
W grupie kontrolnej nie uzyskano istotnie statystycznych korelacji pomiędzy badanymi parametrami.

Powyższe wyniki przedstawiono w tabeli 6 i 7.

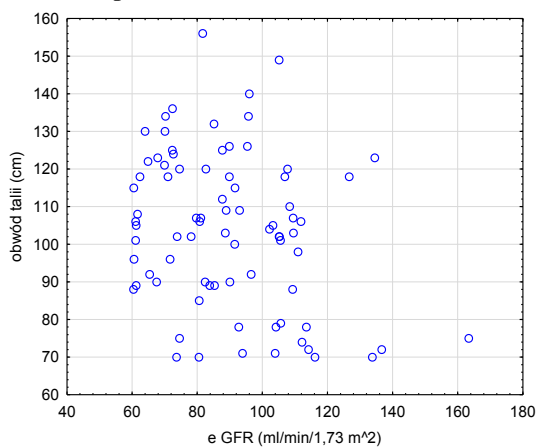
Tabela 6. Korelacje uzyskane dla GFR (ml/min/1,73m²) w całej badanej populacji (n=80)

para zmiennych	n ważnych	R Spearman	p
GFR & wiek	80	-0,482	<0,001
GFR & obwód talii (cm)	80	-0,239	0,031
GFR & obwód bioder (cm)	80	-0,394	<0,001
GFR & BMI (kg/m ²)	80	-0,239	0,032
GFR & śr. SBP (mmHg)	80	-0,339	0,002
GFR & śr. DBP (mmHg)	80	-0,256	0,021
GFR & ACR (mg/g)	80	-0,571	<0,001
GFR & albuminuria (mg/24h)	80	-0,631	<0,001
GFR & LDL chol (mmol/l)	80	-0,227	0,042
GFR & HDL chol (mmol/l)	80	0,222	0,047
GFR & leptyna (ng/ml)	80	-0,452	<0,001

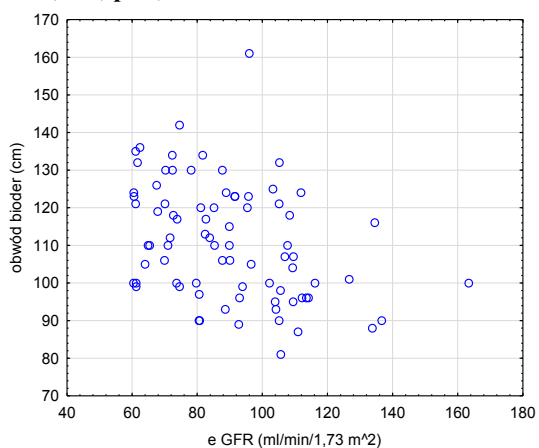
Rycina 20. Ujemna korelacja między GFR a wiekiem w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,482, p<0,001



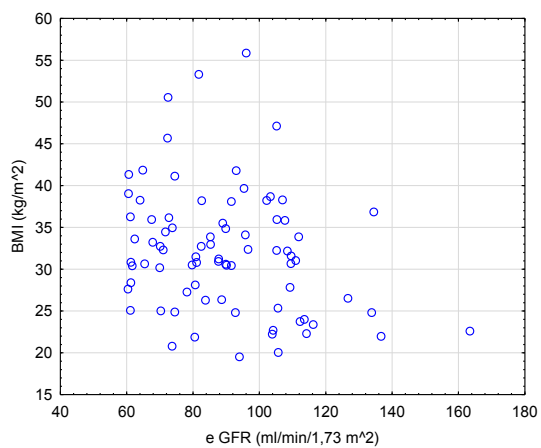
Rycina 21. Ujemna korelacja między GFR a obwodem talii w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,239, p=0,031



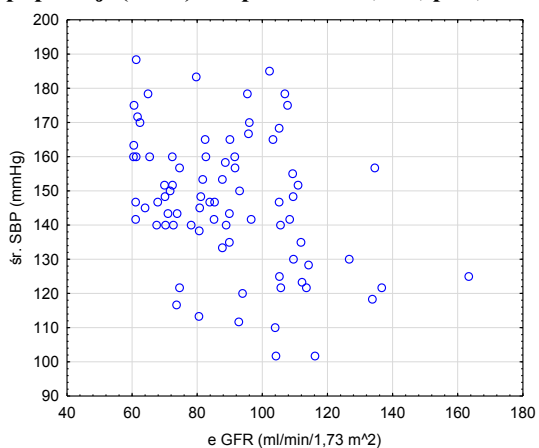
Rycina 22. Ujemna korelacja między GFR a obwodem bioder w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,394, p<0,001



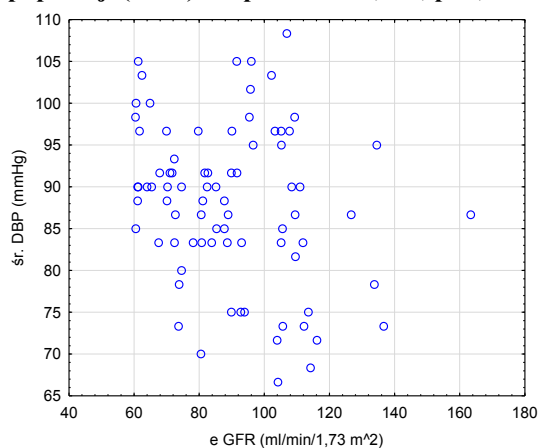
Rycina 23. Ujemna korelacja między GFR a BMI w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,239, p=0,032



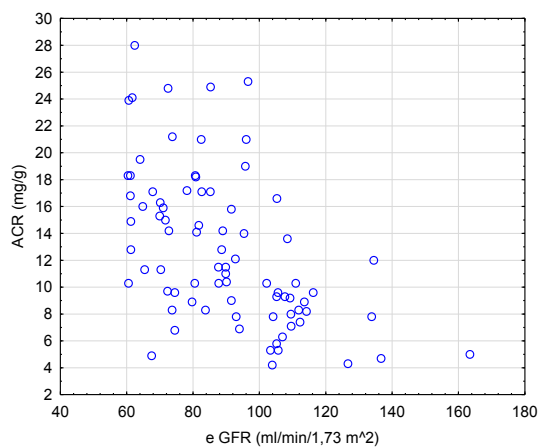
Rycina 24. Ujemna korelacja między GFR a średnim ciśnieniem tętniczym skurczowym w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,339, p=0,002



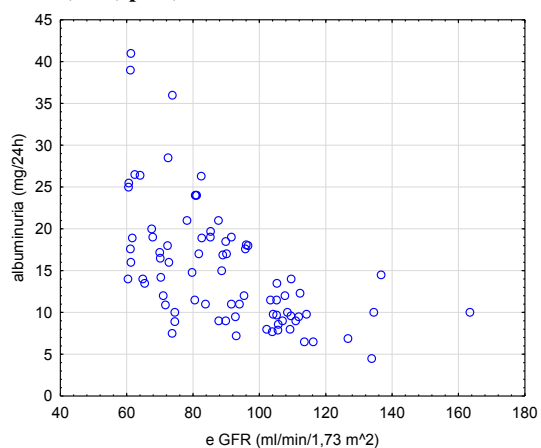
Rycina 25. Ujemna korelacja między GFR a średnim ciśnieniem tętniczym rozkurczowym w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,256, p=0,021



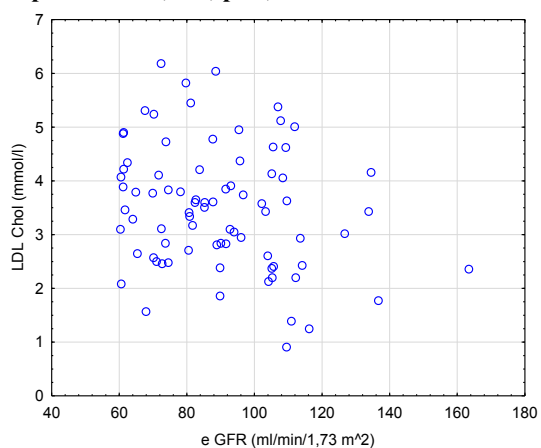
Rycina 26. Ujemna korelacja między GFR a ACR w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,571, p<0,001



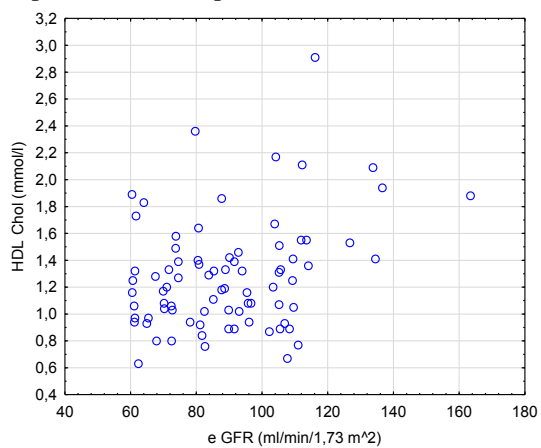
Rycina 27. Ujemna korelacja między GFR a albuminurią w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,631, p<0,001



Rycina 28. Ujemna korelacja między GFR a stężeniem cholesterolu LDL w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,227, p=0,042



Rycina 29. Dodatnia korelacja między GFR a stężeniem cholesterolu HDL w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,222, p=0,047



Rycina 30. Ujemna korelacja między GFR a stężeniem leptyny w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,452, p<0,001

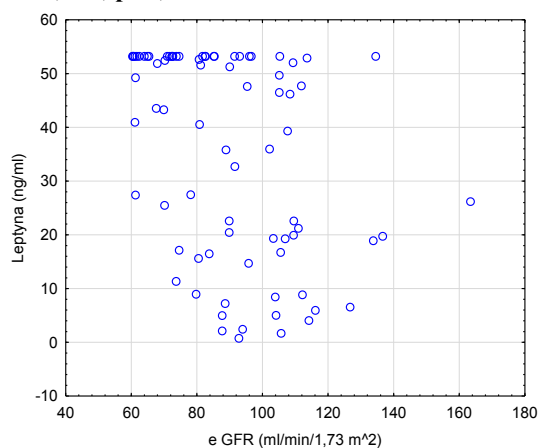
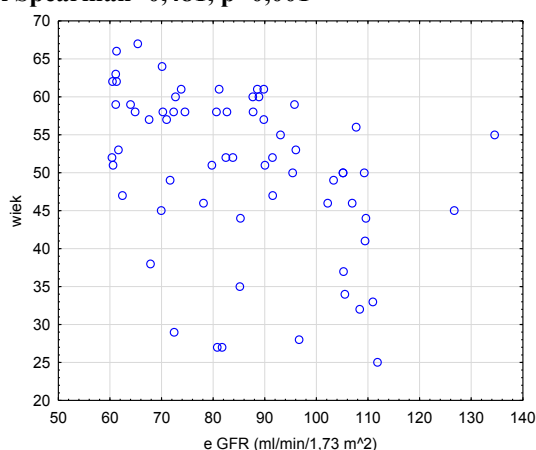


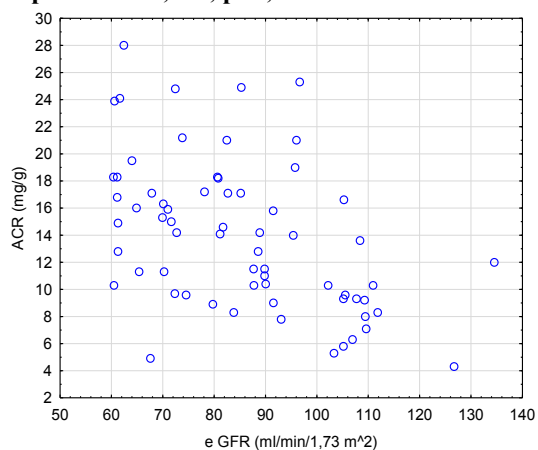
Tabela 7. Korelacje uzyskane dla GFR (ml/min/1,73m²) w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65)

para zmiennych	n ważnych	R Spearman	p
GFR & wiek	65	-0,481	<0,001
GFR & ACR (mg/g)	65	-0,494	<0,001
GFR & albuminuria (mg/24h)	65	-0,622	<0,001
GFR & leptyna (ng/ml)	65	-0,399	<0,001

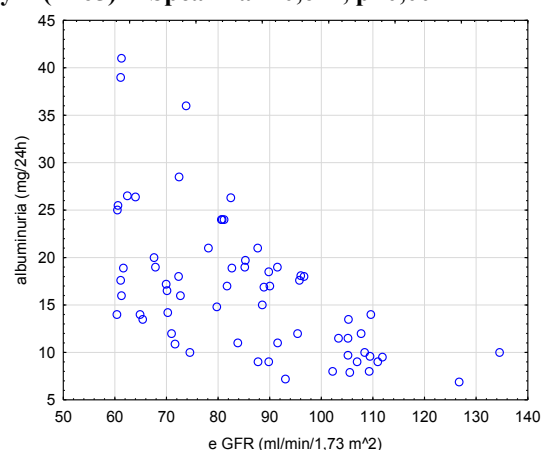
Rycina 31. Ujemna korelacja między GFR a wiekiem w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,481, p<0,001



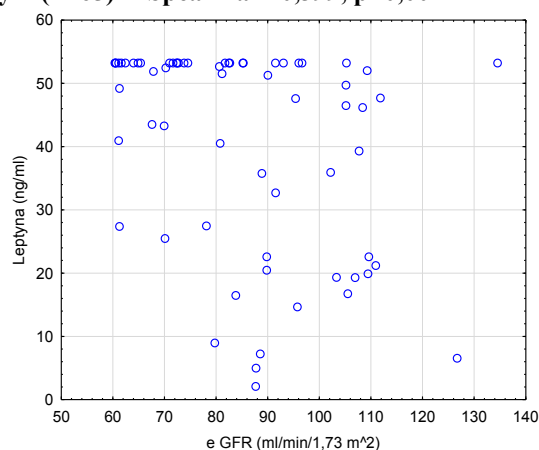
Rycina 32. Ujemna korelacja między GFR a ACR w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,494, p<0,001



Rycina 33. Ujemna korelacja między GFR a albuminurią w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,622, p<0,001



Rycina 34. Ujemna korelacja między GFR a stężeniem leptyny w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,399, p<0,001



8.5.2. Zależność pomiędzy ACR a pozostałymi parametrami

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę regresji pomiędzy ACR a poszczególnymi parametrami. Analizę przeprowadzono dla wszystkich badanych, dla badanych z zespołem metabolicznym oraz badanych z grupy kontrolnej.

Analiza wszystkich badanych wykazała korelację pomiędzy ACR a obwodem talii, obwodem bioder, BMI, średnim ciśnieniem tętniczym skurczowym i rozkurczowym, GFR, stężeniem trójglicerydów, cholesterolu HDL, oraz stężeniem leptyny.

W grupie badanej z zespołem metabolicznym uzyskano korelację pomiędzy ACR a GFR oraz stężeniem leptyny.

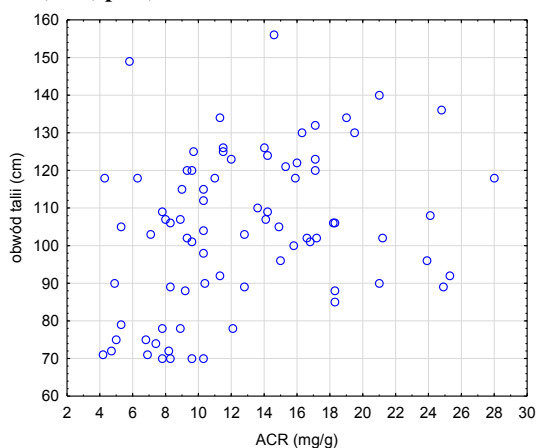
W grupie kontrolnej nie uzyskano istotnie statystycznych korelacji pomiędzy badanymi parametrami.

Powyższe wyniki przedstawiono w tabeli 8 i 9.

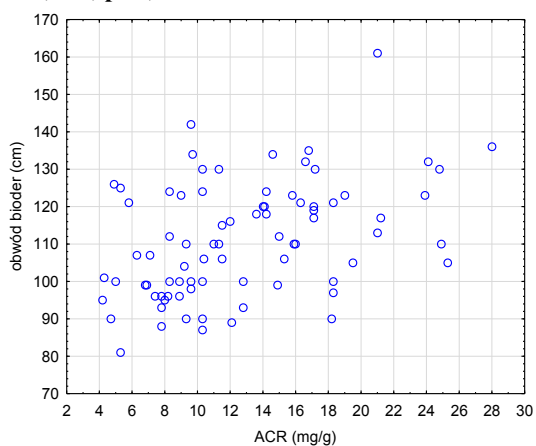
Tabela 8. Korelacje uzyskane dla ACR (mg/g) w całej badanej populacji (n=80)

para zmiennych	n ważnych	R Spearman	p
ACR & obwód talii (cm)	80	0,347	0,001
ACR & obwód bioder (cm)	80	0,411	<0,001
ACR & BMI (kg/m ²)	80	0,350	0,001
ACR & śr. SBP (mmHg)	80	0,354	0,001
ACR & śr. DBP (mmHg)	80	0,414	<0,001
ACR & GFR (ml/min/1,73m ²)	80	-0,570	<0,001
ACR & HDL chol (mmol/l)	80	-0,322	0,003
ACR & Tg (mmol/l)	80	0,276	0,013
ACR & leptyna (ng/ml)	80	0,610	<0,001

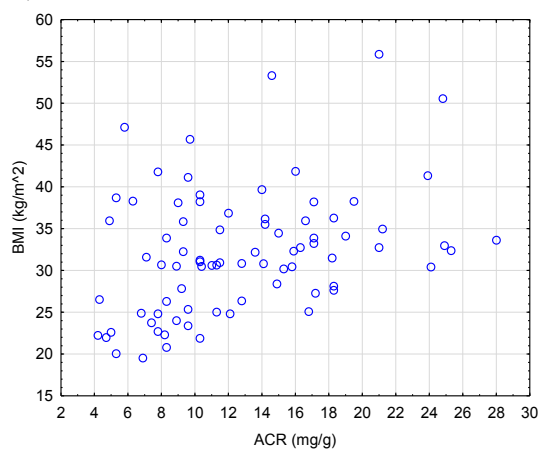
Rycina 35. Dodatnia korelacja między ACR a obwodem talii w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,347, p=0,001



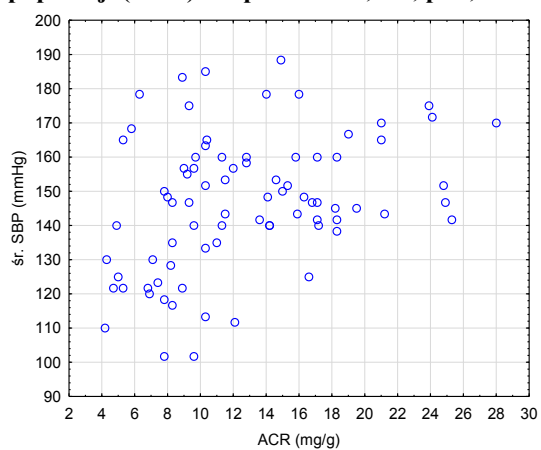
Rycina 36. Dodatnia korelacja między ACR a obwodem bioder w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,411, p<0,001



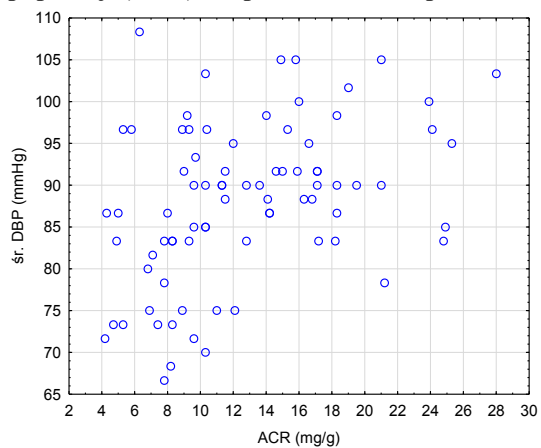
Rycina 37. Dodatnia korelacja między ACR a BMI w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,350, p=0,001



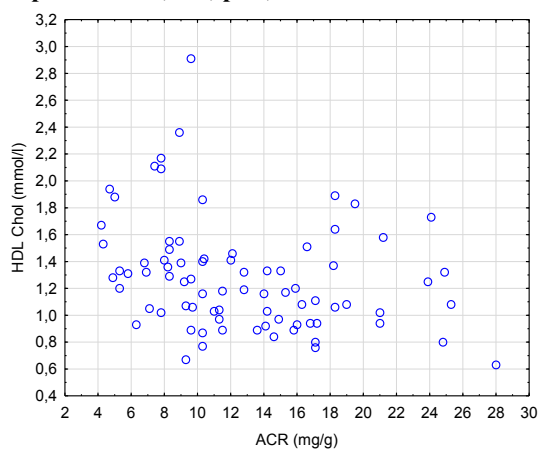
Rycina 38. Dodatnia korelacja między ACR a średnim ciśnieniem tętniczym skurczowym w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,354, p=0,001



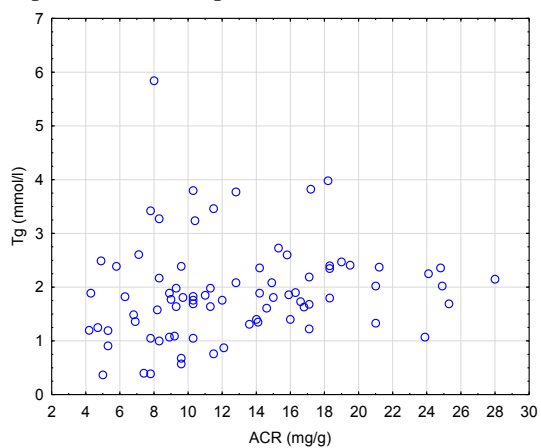
Rycina 39. Dodatnia korelacja między ACR a średnim ciśnieniem tętniczym rozkurczowym w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,414, p<0,001



Rycina 40. Ujemna korelacja między ACR a stężeniem cholesterolu HDL w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,322, p=0,003



Rycina 41. Dodatnia korelacja między ACR a stężeniem trójglicerydów w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,276, p=0,013



Rycina 42. Dodatnia korelacja między ACR a stężeniem leptyny w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,610, p<0,001

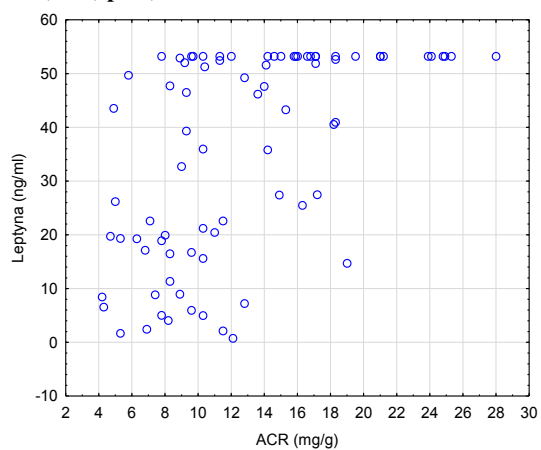
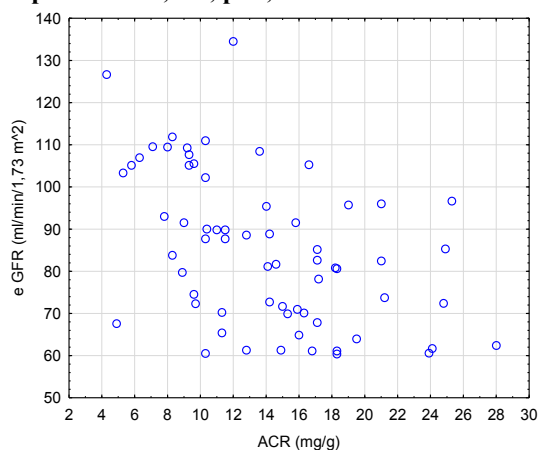


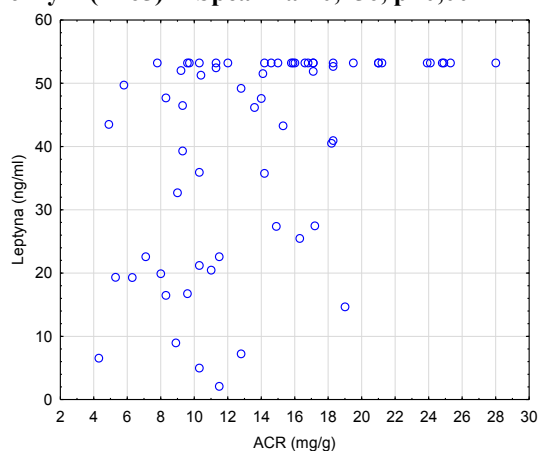
Tabela 9. Korelacje uzyskane dla ACR (mg/g) w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65)

para zmiennych	n ważnych	R Spearman	p
ACR & GFR (ml/min/1,73m ²)	65	-0,494	<0,001
ACR & leptyna (ng/ml)	65	0,256	<0,001

Rycina 43. Ujemna korelacja między ACR a GFR w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,494, p<0,001



Rycina 44. Dodatnia korelacja między ACR a stężeniem leptyny w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,256, p<0,001



8.5.3. Zależność pomiędzy albuminurią a pozostałymi parametrami

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę regresji pomiędzy albuminurią a poszczególnymi parametrami. Analizę przeprowadzono dla wszystkich badanych, dla badanych z zespołem metabolicznym oraz badanych z grupy kontrolnej.

Analiza wszystkich badanych wykazała korelację pomiędzy albuminurią a wiekiem, obwodem talii, obwodem bioder, masą ciała, BMI, średnim ciśnieniem

tętnicznym skurczowym i rozkurczowym, GFR, stężeniem kreatyniny, trójglicerydów, LDL, HDL, oraz stężeniem leptyny.

W grupie badanej z zespołem metabolicznym uzyskano korelację pomiędzy albuminurią a obwodem bioder, GFR, stężeniem kreatyniny oraz stężeniem leptyny.

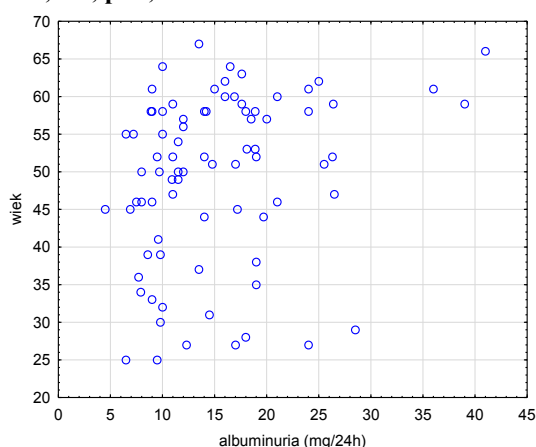
W grupie kontrolnej nie uzyskano istotnie statystycznych korelacji pomiędzy badanymi parametrami.

Powyższe wyniki przedstawiono w tabeli 10 i 11.

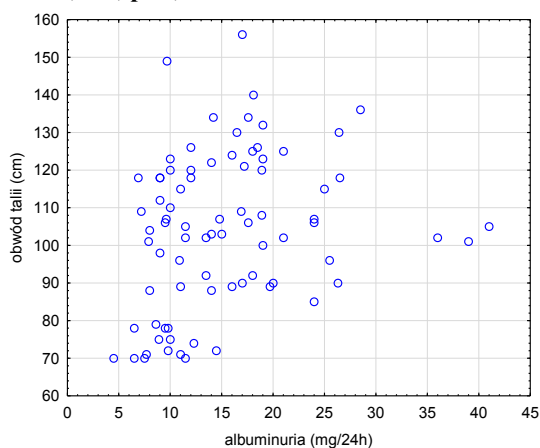
Tabela 10. Korelacje uzyskane dla albuminurii (mg/24h) w całej badanej populacji (n=80)

para zmiennych	n ważnych	R Spearman	p
albuminuria & wiek	80	0,286	0,009
albuminuria & obwód talii (cm)	80	0,330	0,002
albuminuria & obwód bioder (cm)	80	0,455	<0,001
albuminuria & masa ciała (kg)	80	0,233	0,037
albuminuria & BMI (kg/m ²)	80	0,325	0,003
albuminuria & śr. SBP (mmHg)	80	0,382	<0,001
albuminuria & śr. DBP (mmHg)	80	0,311	0,004
albuminuria & kreatynina (μmol/l)	80	0,482	<0,001
albuminuria & GFR (ml/min/1,73m ²)	80	-0,630	<0,001
albuminuria & LDL Chol (mmol/l)	80	0,258	0,02
albuminuria & HDL Chol (mmol/l)	80	-0,308	0,005
albuminuria & Tg (mmol/l)	80	0,335	0,002
albuminuria & leptyna (ng/ml)	80	0,494	<0,001

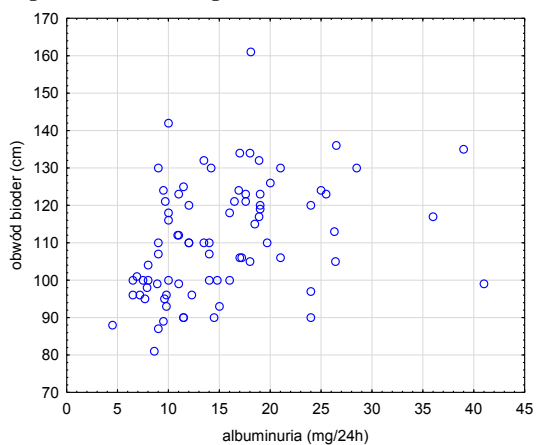
Rycina 45. Dodatnia korelacja między albuminurią a wiekiem w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,286, p=0,009



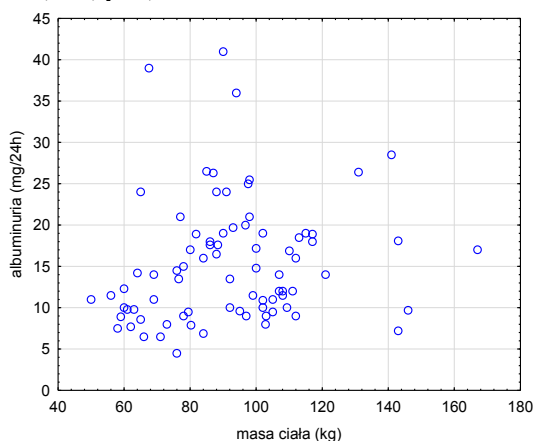
**Rycina 46. Dodatnia korelacja między albuminurią a obwodem talii w całej badanej populacji (n=80)
R Spearman 0,330, p=0,002**



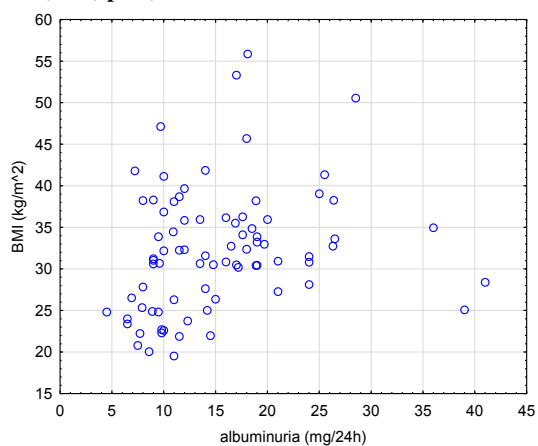
Rycina 47. Dodatnia korelacja między albuminurią a obwodem bioder w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,455, p<0,001



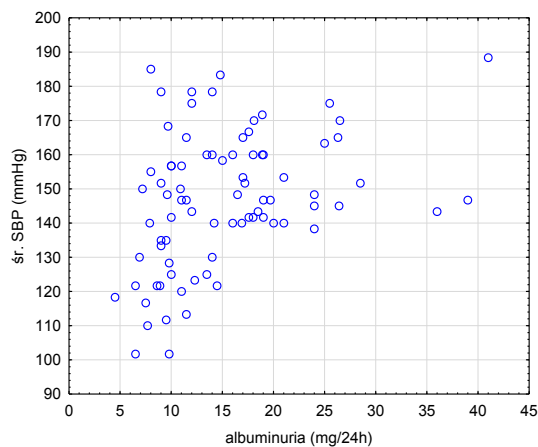
Rycina 48. Dodatnia korelacja między albuminurią a masą ciała w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,233, p=0,037



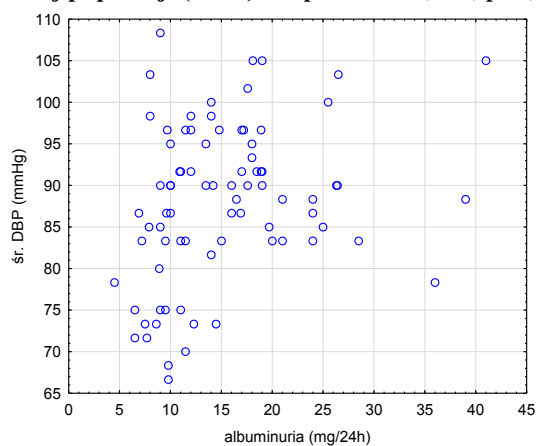
Rycina 49. Dodatnia korelacja między albuminurią a BMI w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,325, p=0,003



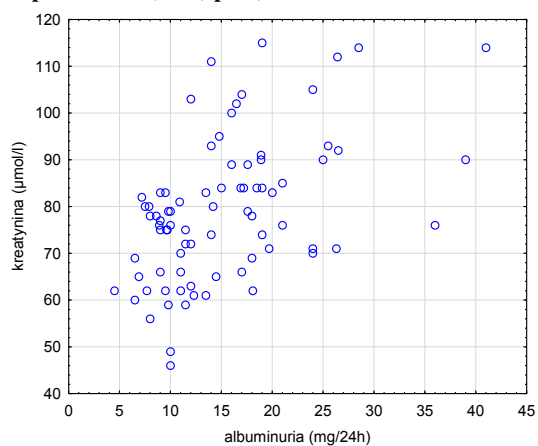
Rycina 50. Dodatnia korelacja między albuminurią a średnim ciśnieniem tętniczym skurczowym w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,382, p<0,001



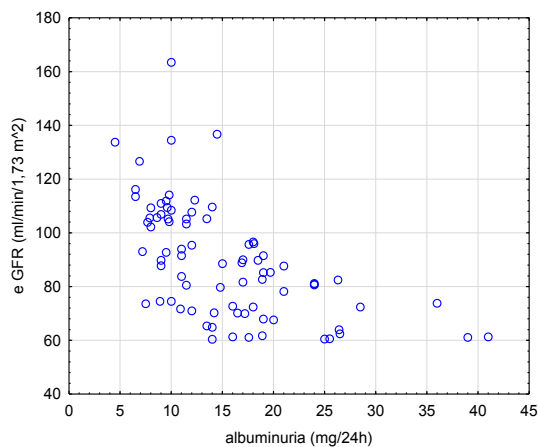
Rycina 51. Dodatnia korelacja między albuminurią a średnim ciśnieniem tętniczym rozkurczowym w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,311, p=0,004



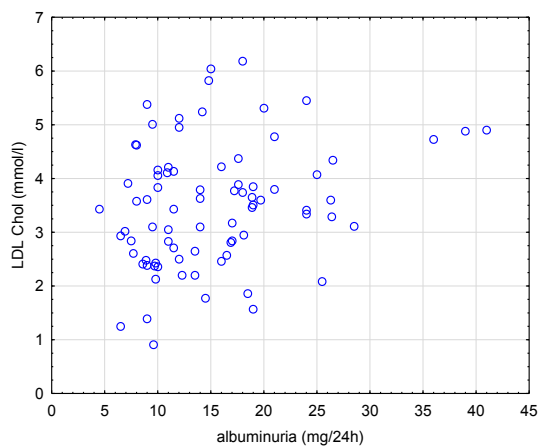
Rycina 52. Dodatnia korelacja między albuminurią a stężeniem kreatyniny w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,482, p<0,001



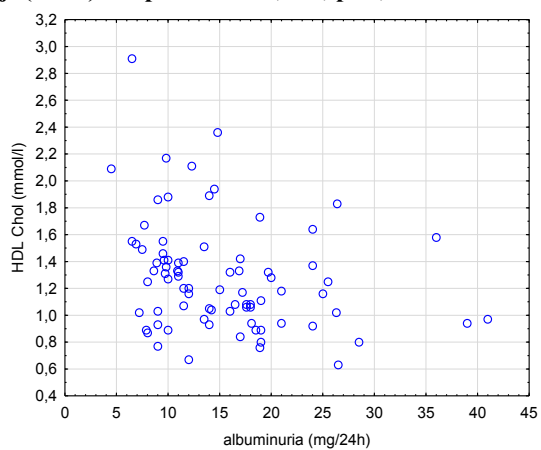
Rycina 53. Ujemna korelacja między albuminurią a GFR w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,630, p<0,001



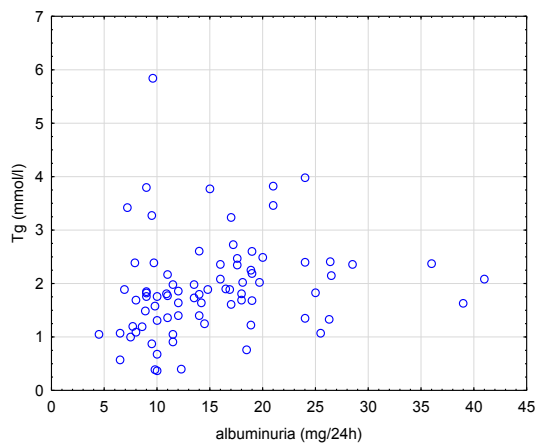
Rycina 54. Dodatnia korelacja między albuminurią a stężeniem cholesterolu LDL w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,258, p=0,02



Rycina 55. Ujemna korelacja między albuminurią a stężeniem cholesterolu HDL w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,308, p=0,005



Rycina 56. Dodatnia korelacja między albuminurią a stężeniem trójglicerydów w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,335, p=0,002



Rycina 57. Dodatnia korelacja między albuminurią a stężeniem leptyny w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,494, p<0,001

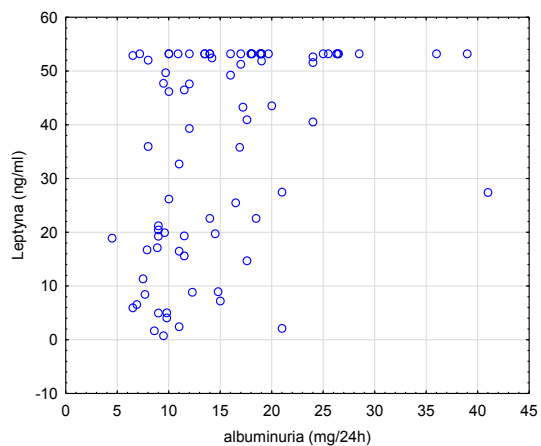
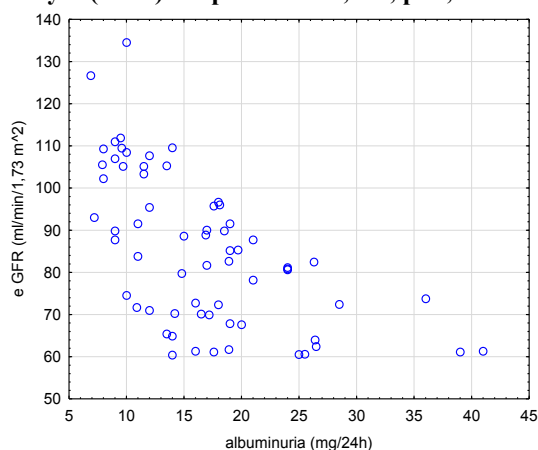


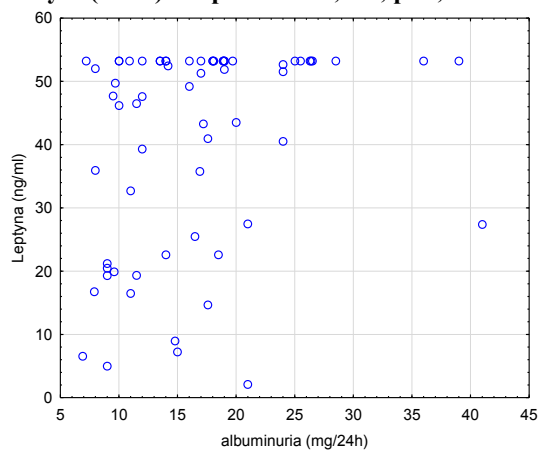
Tabela 11. Korelacje uzyskane dla albuminurii (mg/24h) w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65)

para zmiennych	n ważnych	R Spearman	p
albuminuria & obwód bioder (cm)	65	0,271	0,028
albuminuria & kreatynina ($\mu\text{mol/l}$)	65	0,431	<0,001
albuminuria & GFR (ml/min/1,73m^2)	65	-0,621	<0,001
albuminuria & leptyna (ng/ml)	65	0,367	0,002

Rycina 58. Ujemna korelacja między albuminurią a GFR w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,621, p<0,001



Rycina 59. Dodatnia korelacja między albuminurią a stężeniem leptyny w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,367, p=0,002



8.5.4. Zależność pomiędzy interleukiną 6 a pozostałymi parametrami

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę regresji pomiędzy stężeniem interleukiny 6 a poszczególnymi parametrami. Analizę przeprowadzono dla wszystkich badanych, dla badanych z zespołem metabolicznym oraz badanych z grupy kontrolnej.

Analiza wszystkich badanych wykazała korelację pomiędzy stężeniem interleukiny 6 a obwodem talii, obwodem bioder, masą ciała, BMI, średnim ciśnieniem tętniczym skurczowym i rozkurczowym, stężeniem trójglicerydów oraz stężeniem leptyny.

W grupie badanej z zespołem metabolicznym uzyskano korelację pomiędzy stężeniem interleukiny 6 a masą ciała, BMI oraz stężeniem leptyny.

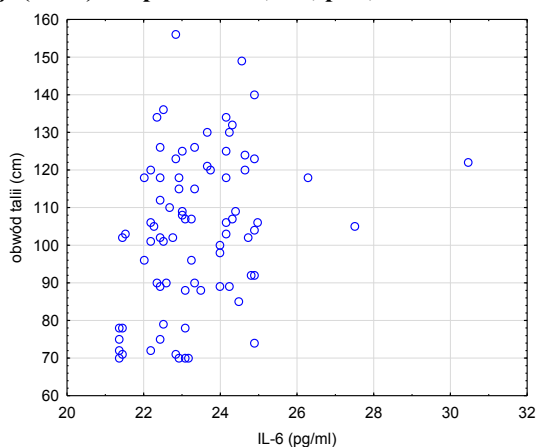
W grupie kontrolnej uzyskano korelację pomiędzy stężeniem interleukiny 6 a stężeniem cholesterolu całkowitego oraz stężeniem hsCRP.

Powyższe wyniki przedstawiono w tabeli 12 i 13.

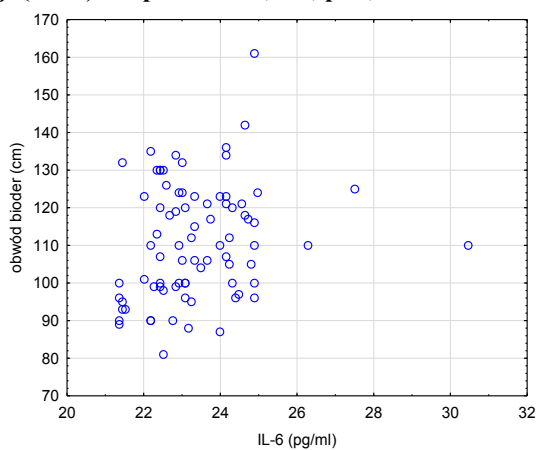
Tabela 12. Korelacje uzyskane dla stężenia interleukiny 6 (pg/ml) w całej badanej populacji (n=80)

para zmiennych	n ważnych	R Spearman	p
IL-6 & obwód talii (cm)	80	0,306	0,005
IL-6 & obwód bioder (cm)	80	0,232	0,037
IL-6 & masa ciała (kg)	80	0,398	<0,001
IL-6 & BMI (kg/m ²)	80	0,434	<0,001
IL-6 & śr. SBP (mmHg)	80	0,305	0,005
IL-6 & śr. DBP (mmHg)	80	0,328	0,002
IL-6 & Tg (mmol/l)	80	0,255	0,022
IL-6 & leptyna (ng/ml)	80	0,387	<0,001

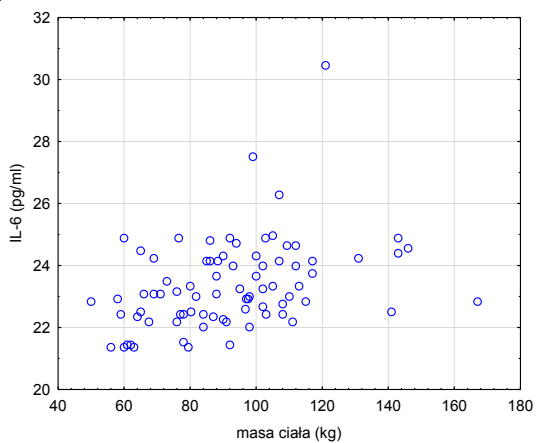
Rycina 60. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a obwodem talii w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,306, p=0,005



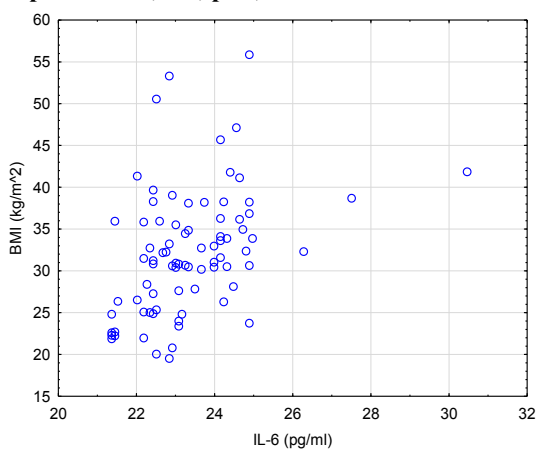
Rycina 61. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a obwodem bioder w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,232, p=0,037



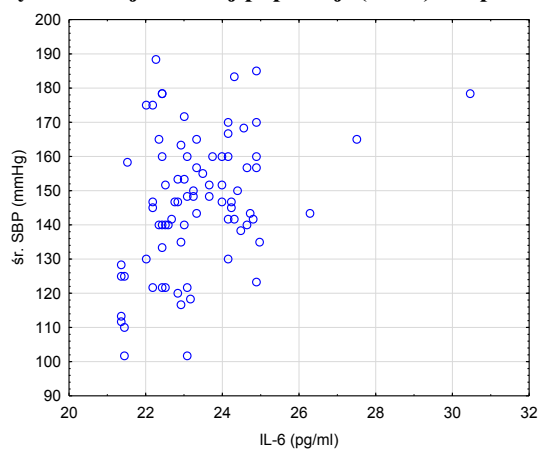
Rycina 62. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a masą ciała w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,398, p<0,001



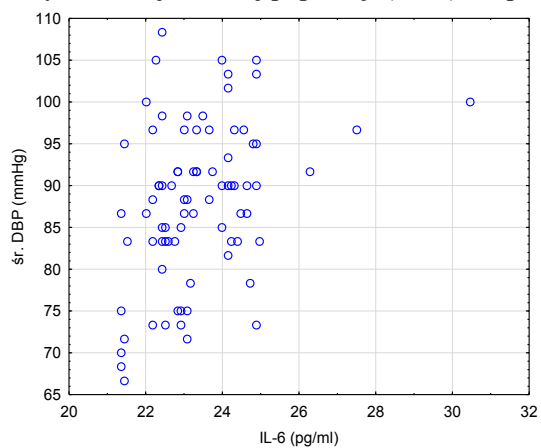
Rycina 63. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a BMI w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,434, p<0,001



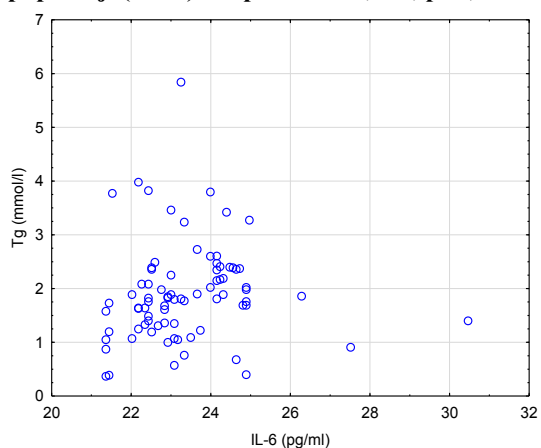
Rycina 64. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a średnim ciśnieniem tętniczym skurczowym w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,305, p=0,005



Rycina 65. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a średnim ciśnieniem tętniczym rozkurczowym w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,328, p=0,002



Rycina 66. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a stężeniem trójglicerydów w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,255, p=0,022



Rycina 67. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a stężeniem leptyny w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,387, p<0,001

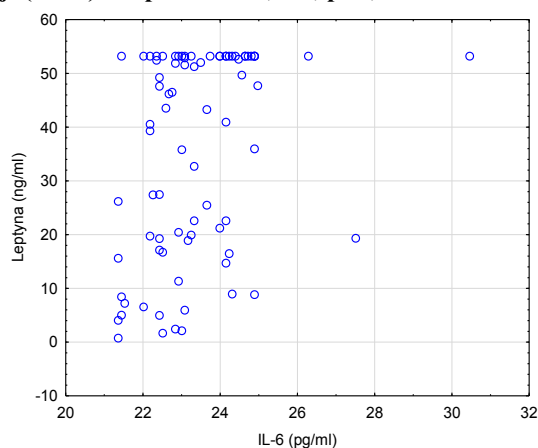
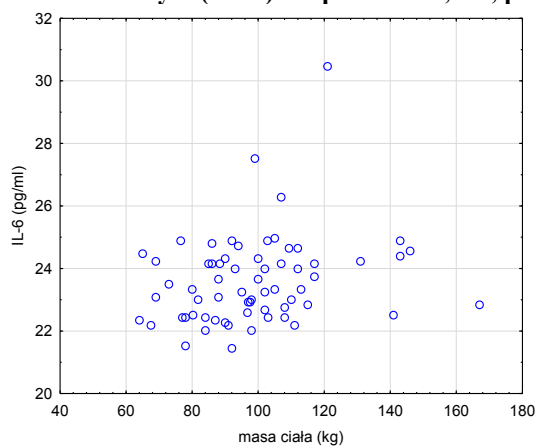


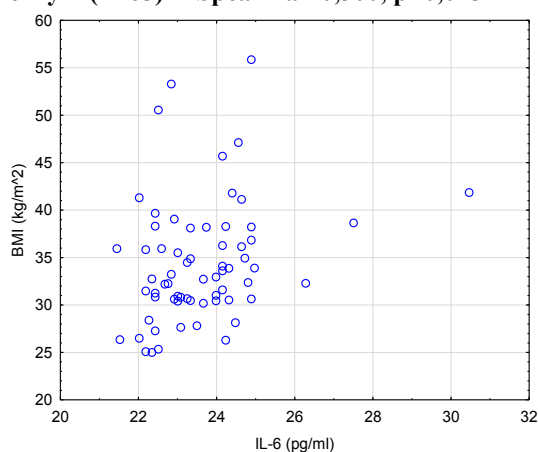
Tabela 13. Korelacje uzyskane dla stężenia interleukiny 6 (pg/ml) w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65)

para zmiennych	n ważnych	R Spearman	p
IL-6 & masa ciała (kg)	65	0,263	0,033
IL-6 & BMI (kg/m ²)	65	0,300	0,015
IL-6 & leptyna (ng/ml)	65	0,258	0,037

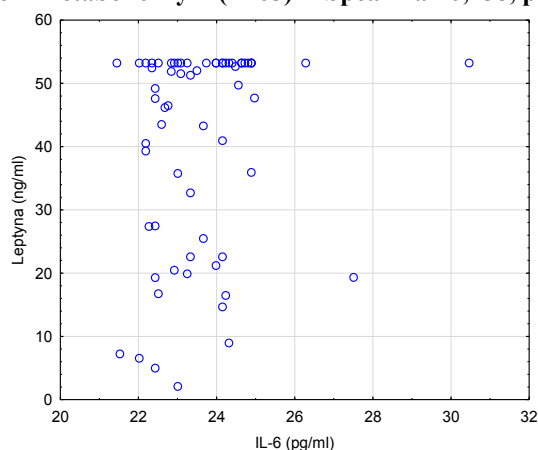
Rycina 68. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a masą ciała w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,263, p=0,033



Rycina 69. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a BMI w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,300, p=0,015



Rycina 70. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a stężeniem leptyny w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,258, p=0,037



8.5.5. Zależność pomiędzy interleukiną 8 a pozostałymi parametrami

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę regresji pomiędzy stężeniem interleukiny 8 a poszczególnymi parametrami. Analizę przeprowadzono dla wszystkich badanych, dla badanych z zespołem metabolicznym oraz badanych z grupy kontrolnej.

Analiza wszystkich badanych nie wykazała istotnych korelacji statystycznych.

W grupie badanej z zespołem metabolicznym uzyskano korelację pomiędzy stężeniem interleukiny 8 a stężeniem glukozy na czczo.

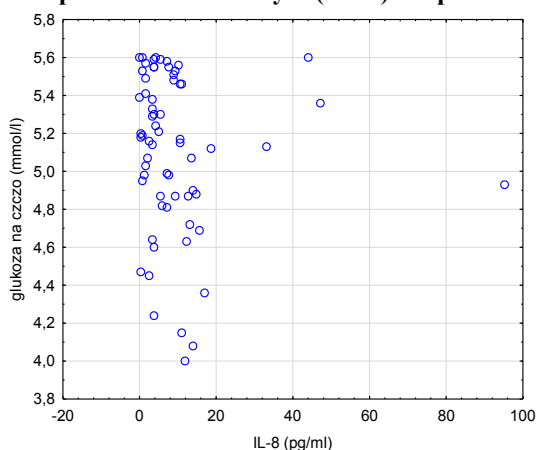
W grupie kontrolnej uzyskano korelację pomiędzy stężeniem interleukiny 8 a obwodem bioder.

Powyższe wyniki przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Korelacje uzyskane dla stężenia interelukiny 8 (pg/ml) w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65)

para zmiennych	n ważnych	R Spearman	p
IL-8 & glc na czczo (mmol/l)	65	-0,254	0,041

Rycina 71. Ujemna korelacja między stężeniem interelukiny 8 a stężeniem glukozy na czczo w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,254, p=0,041



8.5.6. Zależność pomiędzy interleukiną 10 a pozostałymi parametrami

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę regresji pomiędzy stężeniem interleukiny 10 a poszczególnymi parametrami. Analizę przeprowadzono dla wszystkich badanych, dla badanych z zespołem metabolicznym oraz badanych z grupy kontrolnej.

Analiza wszystkich badanych wykazała korelację pomiędzy stężeniem interleukiny 10 a WHR.

W grupie badanej z zespołem metabolicznym uzyskano korelację pomiędzy stężeniem interleukiny 10 a obwodem bioder, WHR oraz stężeniem leptyny.

W grupie kontrolnej nie uzyskano istotnych korelacji statystycznych.

Powyższe wyniki przedstawiono w tabeli 15 i 16.

Tabela 15. Korelacje uzyskane dla interelukiny 10 (pg/ml) w całej badanej populacji (n=80)

para zmiennych	n ważnych	R Spearman	p
IL-10 & WHR	80	0,382	<0,001

Rycina 72. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 10 a wskaźnikiem talia/biodra w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,382, p<0,001

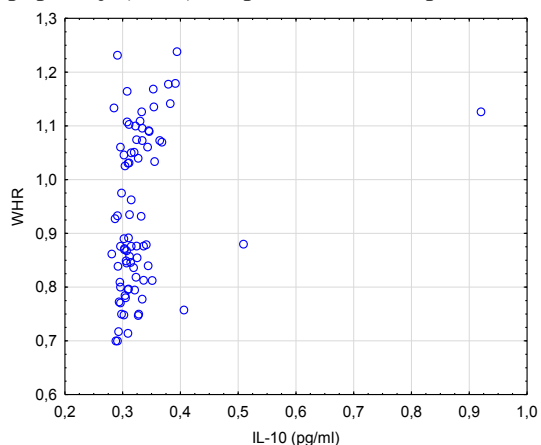
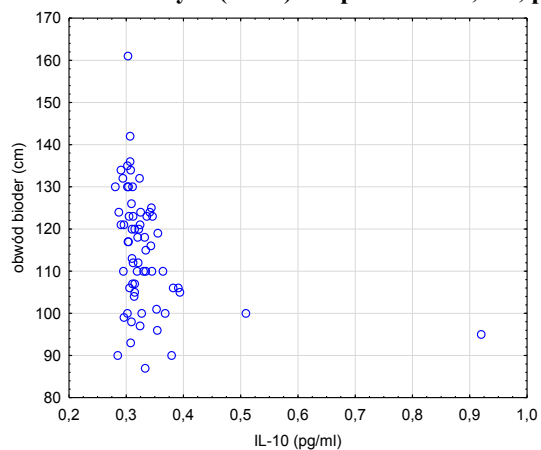


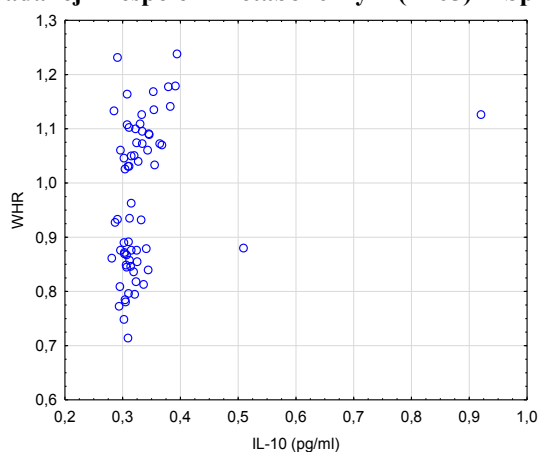
Tabela 16. Korelacje uzyskane dla stężenia interleukiny 10 (pg/ml) w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65)

para zmiennych	n ważnych	R Spearman	p
IL-10 & obwód bioder (cm)	65	-0,395	0,001
IL-10 & WHR	65	0,418	<0,001
IL-10 & leptyna (ng/ml)	65	-0,260	0,036

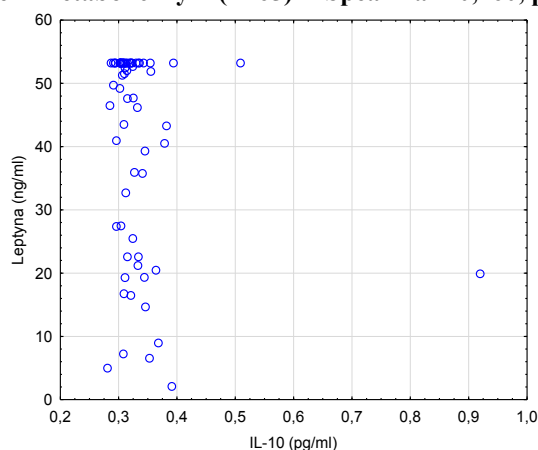
Rycina 73. Ujemna korelacja między stężeniem interleukiny 10 a obwodem bioder w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,395, p=0,001



Rycina 74. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 10 a wskaźnikiem talia/biodra w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,418, p<0,001



Rycina 75. Ujemna korelacja między stężeniem interleukiny 10 a stężeniem leptyny w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,260, p=0,036



8.5.7. Zależność pomiędzy stężeniem leptyny a pozostałymi parametrami

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę regresji pomiędzy stężeniem leptyny a poszczególnymi parametrami. Analizę przeprowadzono dla wszystkich badanych, dla badanych z zespołem metabolicznym oraz badanych z grupy kontrolnej.

Analiza wszystkich badanych wykazała korelację pomiędzy stężeniem leptyny a obwodem talii, obwodem bioder, masą ciała, BMI, średnim ciśnieniem tętniczym skurczowym i rozkurczowym, ACR, albuminurią, stężeniem kreatyniny, GFR, stężeniem cholesterolu HDL, hsCRP, oraz stężeniem interleukiny 6.

W grupie badanej z zespołem metabolicznym uzyskano korelację pomiędzy stężeniem leptyny a obwodem bioder, WHR, BMI, ACR, albuminurią, GFR, interleukiny 6 oraz interleukiny 10.

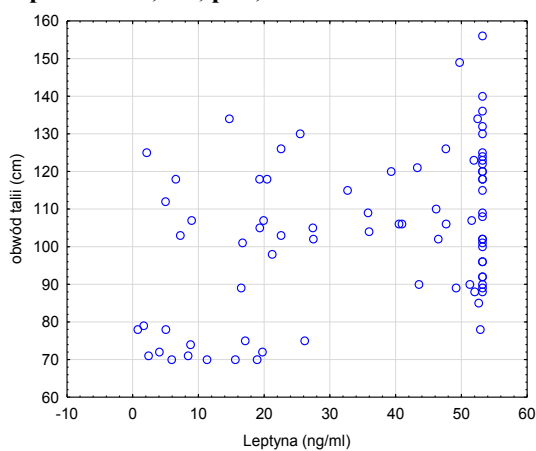
W grupie kontrolnej nie uzyskano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy badanymi parametrami.

Powyższe wyniki przedstawiono w tabeli 17 i 18.

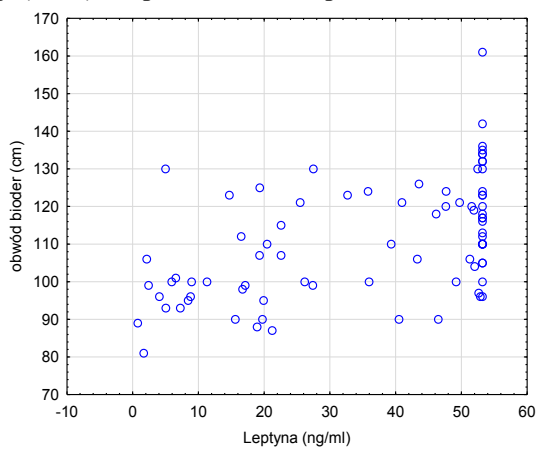
Tabela 17. Korelacje uzyskane dla stężenia leptyny (ng/ml) w całej badanej populacji (n=80)

para zmiennych	n ważnych	R Spearman	p
leptyna & obwód talii (cm)	80	0,366	<0,001
leptyna & obwód bioder (cm)	80	0,528	<0,001
leptyna & masa ciała (kg)	80	0,455	<0,001
leptyna & BMI (kg/m ²)	80	0,589	<0,001
leptyna & śr. SBP (mmHg)	80	0,441	<0,001
leptyna & śr. DBP (mmHg)	80	0,481	<0,001
leptyna & ACR (mg/g)	80	0,610	<0,001
leptyna & albuminuria (mg/24h)	80	0,494	<0,001
leptyna & kreatynina (μmol/l)	80	0,289	0,009
leptyna & GFR (ml/min/1,73m ²)	80	-0,452	<0,001
leptyna & HDL Chol (mmol/l)	80	-0,322	0,003
leptyna & hsCRP (mg/l)	80	0,319	0,003
leptyna & IL-6 (pg/ml)	80	0,387	<0,001

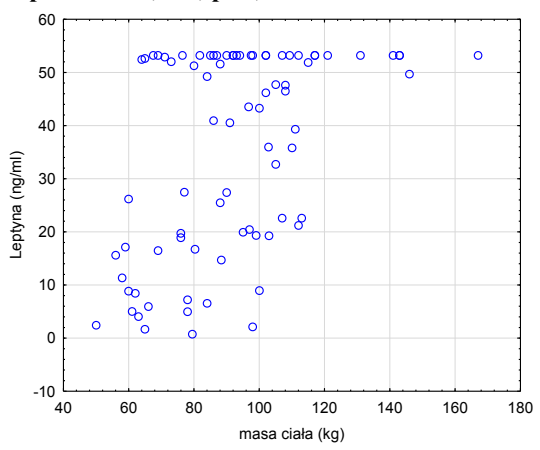
Rycina 76. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a obwodem talii w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,366, p<0,001



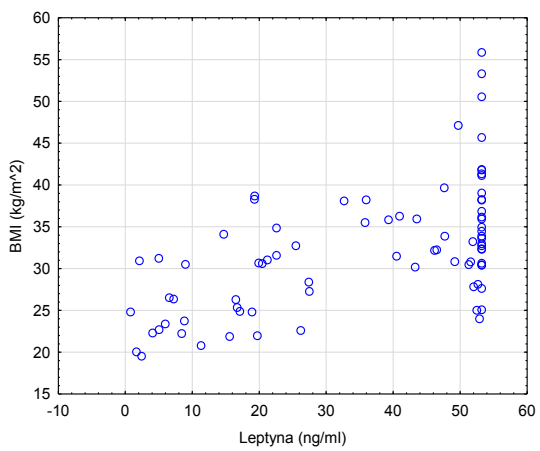
Rycina 77. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a obwodem bioder w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,528, p<0,001



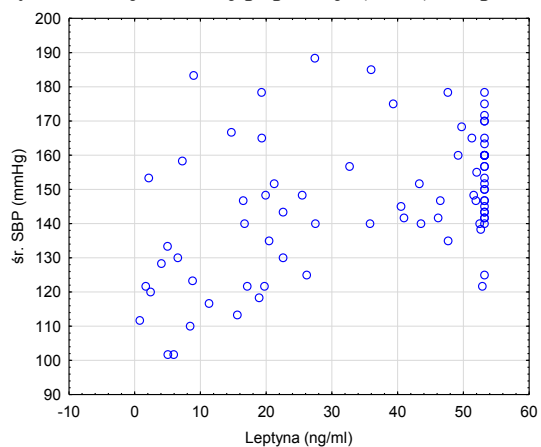
Rycina 78. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a masą ciała w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,455, p<0,001



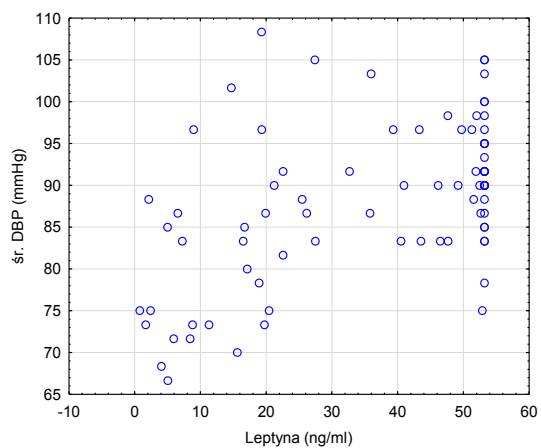
Rycina 79. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a BMI w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,589, p<0,001



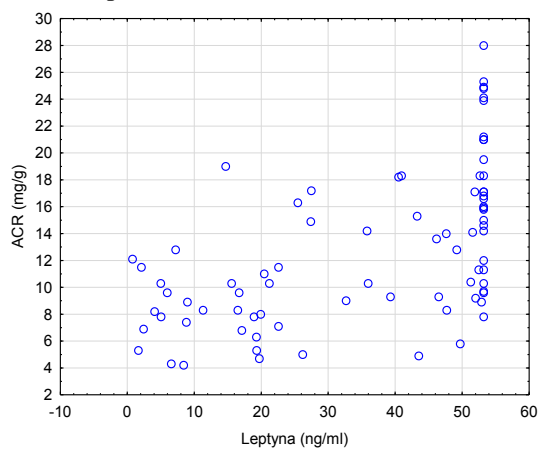
Rycina 80. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a średnim ciśnieniem tętniczym skurczowym w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,441, p<0,001



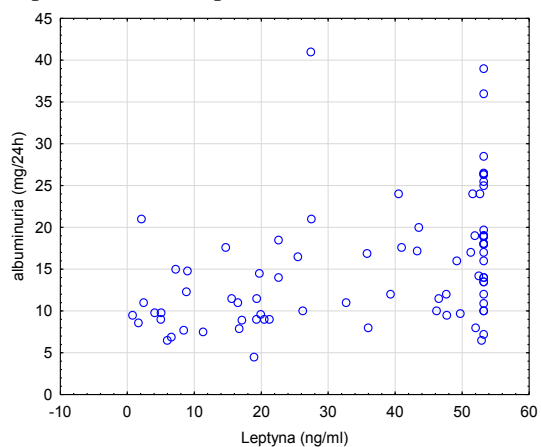
Rycina 81. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a średnim ciśnieniem tętniczym rozkurczowym w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,481, p<0,001



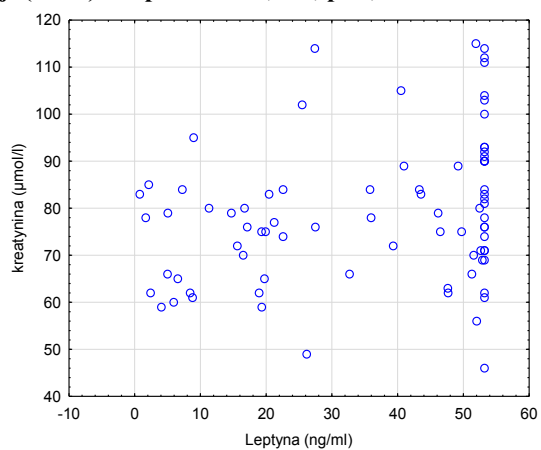
Rycina 82. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a ACR w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,610, p<0,001



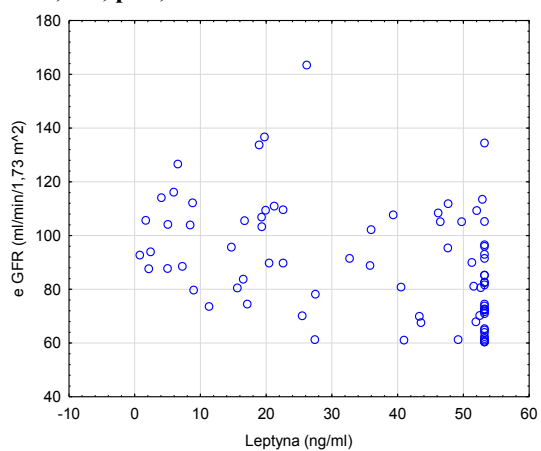
Rycina 83. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a albuminurią w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,494, p<0,001



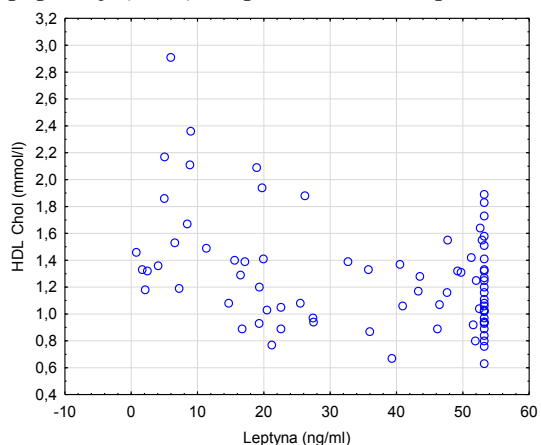
Rycina 84. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a stężeniem kreatyniny w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,289, p=0,009



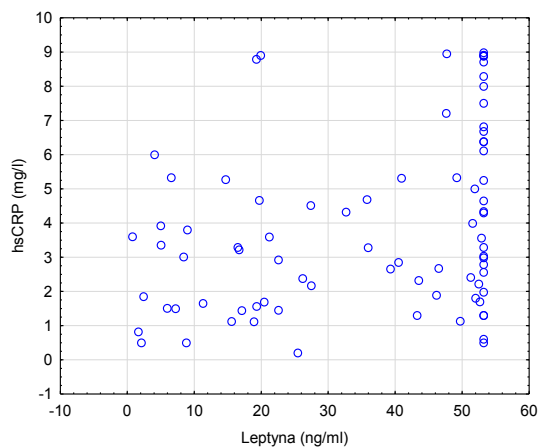
Rycina 85. Ujemna korelacja między stężeniem leptyny a GFR w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,452, p<0,001



Rycina 86. Ujemna korelacja między stężeniem leptyny a stężeniem cholesterolu HDL w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,322, p=0,003



Rycina 87. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a stężeniem hsCRP w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,319, p=0,003



Rycina 88. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a stężeniem interleukiny 6 w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,387, p<0,001

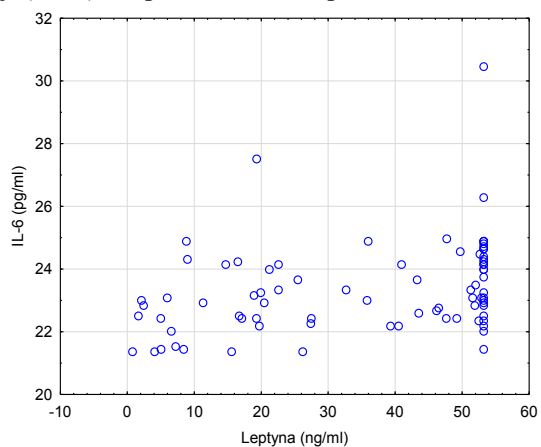
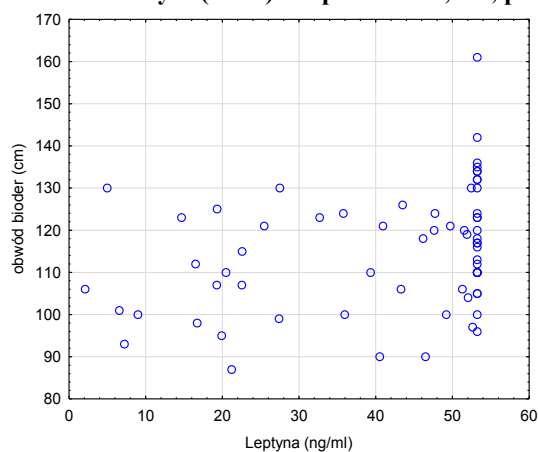


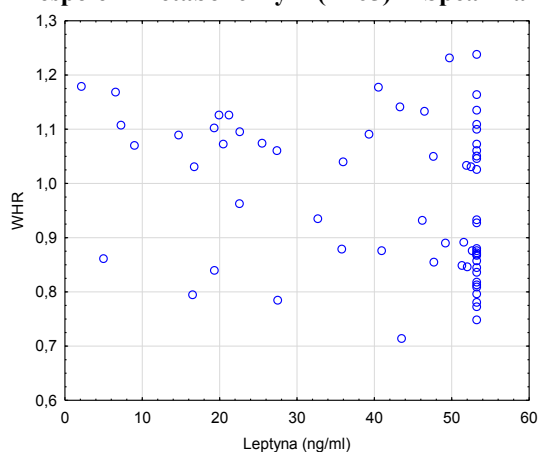
Tabela 18. Korelacje uzyskane dla stężenia leptyny (ng/ml) w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65)

para zmiennych	n ważnych	R Spearman	p
leptyna & obwód bioder (cm)	65	0,328	0,007
leptyna & WHR	65	-0,305	0,013
leptyna & BMI (kg/m ²)	65	0,360	0,003
leptyna & ACR (mg/g)	65	0,526	<0,001
leptyna & albuminuria (mg/24h)	65	0,367	0,002
leptyna & GFR (ml/min/1,73m ²)	65	-0,399	<0,001
leptyna & IL-6 (pg/ml)	65	0,258	0,037
leptyna & IL-10 (pg/ml)	65	-0,260	0,036

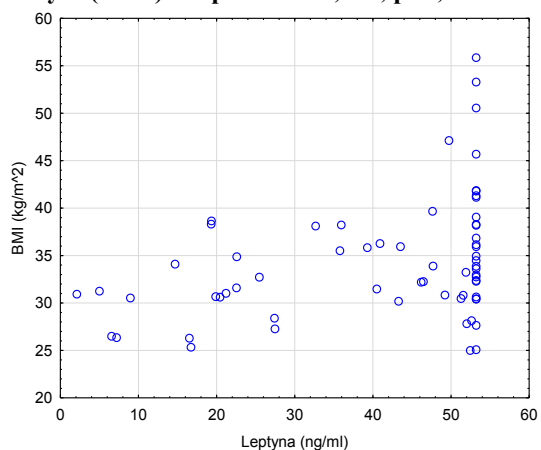
Rycina 89. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a obwodem bioder w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,328, p=0,007



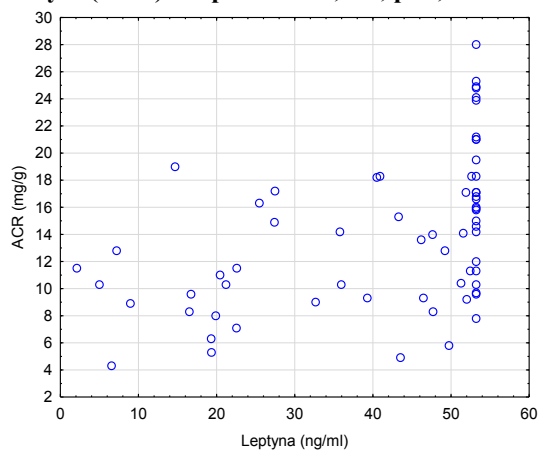
Rycina 90. Ujemna korelacja między stężeniem leptyny a wskaźnikiem talia/biodra (WHR) w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,305, p=0,013



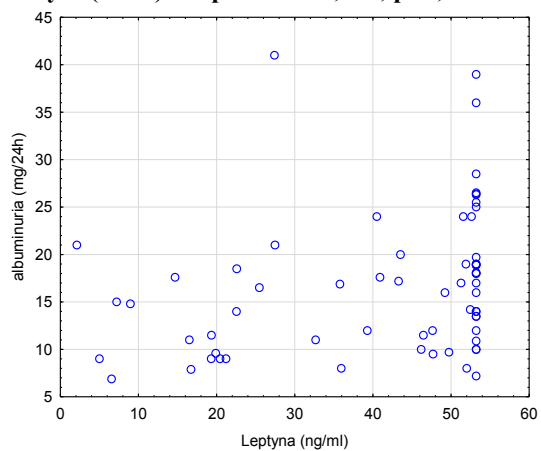
Rycina 91. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a BMI w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,360, p=0,003



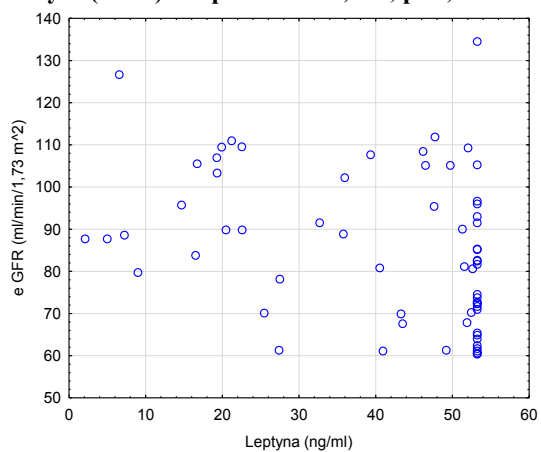
Rycina 92. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a ACR w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,526, p<0,001



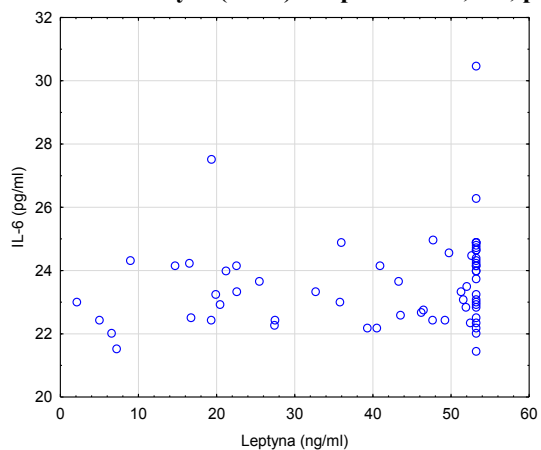
Rycina 93. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a albuminurią w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,367, p=0,002



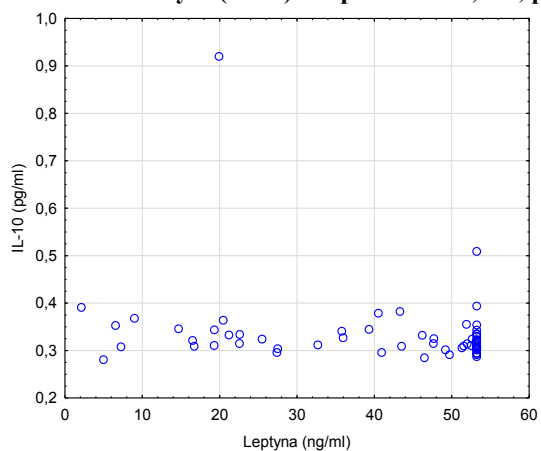
Rycina 94. Ujemna korelacja między stężeniem leptyny a GFR w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,399, p<0,001



Rycina 95. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a stężeniem interleukiny 6 w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,258, p=0,037



Rycina 96. Ujemna korelacja między stężeniem leptyny a stężeniem interleukiny 10 w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,260, p=0,036



9. Dyskusja

9.1. Nerki w zespole metabolicznym

W ciągu ostatnich kilku dziesięcioleci obserwujemy stały wzrost częstości występowania zespołu metabolicznego (ZM). Wielokrotnie udowodniono, że otyłość i ZM mają wpływ na funkcjonowanie nerek i stanowią czynnik ryzyka przewlekłej choroby nerek (PChN). PChN zwiększa ryzyko występowania chorób sercowo-naczyniowych, częstość hospitalizacji, a także skutkuje rozwojem schyłkowej niewydolności nerek (ESRD). Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych zwiększa się wykładniczo wraz z pogorszeniem czynności nerek. Zwiększona śmiertelność w grupie osób z PChN wynika zarówno z częstszego współwystępowania klasycznych czynników ryzyka takich jak nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2, ale także z obecności czynników ryzyka charakterystycznych dla chorób nerek takich jak mikroalbuminuria czy dyslipidemia. W badaniu Framingham Heart Study w 19-letniej obserwacji ponad 2,5 tysiąca pacjentów, otyłość okazała się być niezależnym predyktorem choroby nerek. W analizie wieloczynnikowej z uwzględnieniem wieku, płci, GFR, palenia tytoniu oraz zaburzeń gospodarki węglowodanowej, zwiększenie BMI było istotnie związane z rozwojem PChN.¹¹⁸ W badaniu NHANES II 13-letnia obserwacja ponad 9 tysięcy pacjentów wykazała, że osoby z otyłością olbrzymią miały ponad dwukrotnie większe ryzyko zachorowania na PChN niezależnie od wieku, płci, rasy, palenia tytoniu i aktywności fizycznej.

Wzrost zachorowań na ZM skutkuje zwiększeniem częstości występowania PChN. ZM to konglomerat powiązanych ze sobą patogenetycznie otyłości wisceralnej, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii i zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Zależność między występowaniem PChN i ZM stała się przedmiotem wielu badań. Dla określenia charakterystycznych zmian w nerkach osób otyłych powstało pojęcie glomerulopatii związanej z otyłością (ORG). U podłoża tego zjawiska leży szereg czynników, stanowiących po części wspólne ogniwo patogenetyczne dla ZM i PChN. Swoiste zmiany histologiczne w nerkach osób otyłych początkowo charakteryzują się łagodnym przebiegiem, ale udowodniono, że u prawie połowy pacjentów ostatecznie rozwinię się niewydolność nerek.¹¹⁹

Analiza uzyskanych przeze mnie wyników, jednoznacznie potwierdza powyższe doniesienia. W grupie pacjentów z ZM zaobserwowałam istotnie niższy GFR, oraz wyższe poziomy albuminurii i ACR w odniesieniu do grupy kontrolnej. Otrzymane przeze mnie wyniki znajdują odzwierciedlenie w dostępnym piśmiennictwie. Thomas i wsp. przeprowadzili metaanalizę jedenastu badań klinicznych dotyczących zespołu metabolicznego i choroby nerek, w których brało udział ponad 30 tysięcy pacjentów. Wykazali oni istotną korelację pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego a spadkiem eGFR, przy czym siła tej zależności była zależna od ilości występujących komponentów zespołu metabolicznego – określono zależność dla podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego, hipertriglicydemii, stężenia HDL cholesterolu, hiperglikemii i otyłości wisceralnej. Na podstawie analizy trzech spośród jedenastu badań stwierdzono także zależność między występowaniem zespołu metabolicznego a białkomoczem i mikroalbuminurią.¹²⁰ Yang i wsp. poddali 5-letniej obserwacji ponad cztery tysiące pacjentów populacji chińskiej, wśród których u 15% obserwowanych rozpoznano zespół metaboliczny. W 5-letniej obserwacji 5% badanych rozwinęło przewlekłą chorobę nerek, a jej wystąpienie było zależne od ilości składowych zespołu metabolicznego, ale także od wielkości wskaźnika BMI – wzrost ryzyka wystąpienia choroby nerek obserwowano u pacjentów z BMI powyżej 27,5 kg/m².¹²¹ Saito i wsp. badali wpływ zespołu metabolicznego na powstawanie przewlekłej choroby nerek w grupie ponad 200 japońskich pacjentów, z których 40,4% spełniało kryteria zespołu metabolicznego. W grupie osób z zespołem metabolicznym zaobserwowano wyższy poziom ACR w stosunku do osób bez tego schorzenia. Odnotowano znacznie wyższy wskaźnik przeżycia dla osób bez zespołu metabolicznego (p=0,0086). Wykazano, że mikroalbuminuria wywiera wpływ na rozwój przewlekłej choroby nerek niezależnie od występowania zespołu metabolicznego lub jego braku.¹²²

9.1.1. Parametry antropometryczne w ORG.

Rola otyłości wisceralnej w uszkodzeniu nerek.

Wpływ poszczególnych parametrów antropometrycznych takich jak wskaźnik BMI, WHR czy obwód talii na funkcję nerek w tym eGFR oraz albuminurię pozostaje przedmiotem wielu badań i nie jest do końca wyjaśniony. W mojej pracy uzyskałam istotne statystycznie korelacje pomiędzy eGFR a obwodem talii, obwodem bioder, oraz

BMI dla całej badanej populacji, natomiast nie obserwowałam takich korelacji w grupie pacjentów z zespołem metabolicznym. Ponadto w całej badanej populacji odnotowałam korelacje pomiędzy ACR a obwodem talii i obwodem bioder oraz BMI. W grupie badanych z ZM nie uzyskałam wspomnianych korelacji. Na uzyskane wyniki mojej pracy niewątpliwie wpływ miała stosunkowo mała liczebność grupy, ale te niejednoznaczne wyniki potwierdzają doniesienia z piśmiennictwa, ponieważ w wielu badaniach wykazano istotny związek pomiędzy parametrami funkcji nerek a parametrami antropometrycznymi, jednak inne doniesienia nie potwierdziły tej zależności. Yoshida i wsp. analizując czynniki ryzyka progresji wczesnych stadiów przewlekłej choroby nerek odnotowali, że u osób z najwyższymi wartościami BMI występowały istotnie wyższe wartości eGFR.¹²³ Z kolei Othman i wsp. zaobserwowali, że wyjściowa wartość BMI jest niezależnie związana z szybszym postępem choroby u pacjentów z zaawansowaną PChN i wynika z istotnego zmniejszenia eGFR u tych chorych.¹²⁴ Li i wsp. dowiedli zaś, że w grupie ponad 40 tysięcy badanych niezależnym predyktorem występowania PChN było WHR, a nie BMI. Powyższe spostrzeżenie potwierdziły pośrednio własne badania, wskazując na istnienie zależności pomiędzy ACR, a obwodem talii i obwodem bioder. Dodatkowo niezależnymi czynnikami prognostycznymi dla wystąpienia choroby nerek były stężenie trójglicerydów u kobiet, oraz skurczowe ciśnienie tętnicze dla obu płci. Zdaniem autorów każdy z tych czynników będąc elementem ZM niezależnie zwiększa ryzyko zachorowania.¹²⁵ Wyniki własne potwierdzają istnienie zależności pomiędzy ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym, a także wartością triglicydemii i stężeniem HDL cholesterolu, a wartością ACR. Wielkość albuminurii ujemnie koreluje z wartością eGFR, co wskazuje na celowość oceny albuminurii jako pośredniego wskaźnika zmienności przesączania kłębuszkowego.

Badania ponad 6 tysięcy pacjentów Burtona i wsp. dostarczyły dowodów na zależność pomiędzy wystąpieniem PChN a wskaźnikiem BMI, oraz obwodem talii. Korelacji takiej nie uzyskano zaś dla wskaźnika talia/biodra (WHR).¹²⁶ Kawamoto z zespołem zaobserwowali, że BMI jest niezależnym czynnikiem wpływającym na wartość przesączania kłębuszkowego.¹²⁷ Badania własne potwierdziły zależność pomiędzy ACR a BMI, oraz albuminurią a masą ciała oraz BMI.

Należy zaznaczyć, że w dostępnym piśmiennictwie obecne są także doniesienia o odmiennym charakterze. Gatti i wsp. w obserwacji 380 otyłych osób o BMI 43 ± 8 kg/m² nie odnotował istotnych statystycznie korelacji pomiędzy obecnością zespołu metabolicznego i jego poszczególnych składowych a wystąpieniem przewlekłej choroby

nerek.¹²⁸ Również Johns i wsp. obserwowali, że wśród składowych zespołu metabolicznego, jedynie podwyższone wartości ciśnienia tętniczego wiążą się z występowaniem PChN.¹²⁹ Także Khedr i wsp. badając grupę 214 pacjentów w ponad 4-letniej obserwacji nie potwierdził zależności pomiędzy GFR a BMI.¹³⁰

Przytoczone dane skłaniają badaczy do poszukiwania innych parametrów antropometrycznych, których analiza przydatna będzie do oceny ryzyka wystąpienia PChN. Stępień i wsp. badając wpływ parametrów antropometrycznych na wystąpienie choroby nerek, oceniali nie tylko wskaźnik BMI, obwód talii i wskaźnik talia biodra (WHR) ale także WHtR (wskaźnik wagi do wysokości), indeks otyłości trzewnej (VAI) oraz wskaźnik otłuszczenia ciała (BAI). W grupie pacjentów z wczesnym stadium uszkodzenia nerek uzyskano ujemną korelację dla wielkości eGFR oraz wskaźnika BAI, zaś w grupie bez przewlekłej choroby nerek uzyskano korelację pomiędzy eGFR a wskaźnikami VAI i BAI. Przydatność tych parametrów do oceny ryzyka wystąpienia i progresji choroby nerek powinna być przedmiotem dalszych badań podobnie jak wpływ wcześniej wspomnianych parametrów antropometrycznych.¹³¹

W całej badanej populacji uzyskałam ujemne korelacje pomiędzy GFR a obwodem talii, obwodem bioder, a także pomiędzy ACR a wymienionymi parametrami. Obwód talii jest wykładnikiem ilości tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej. Ze zwiększeniem obwodu talii wiąże się pojęcie otyłości wisceralnej, której występowanie znacząco zwiększa ryzyko zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego. Tkanka tłuszczowa wisceralna charakteryzuje się specyficznym metabolizmem adipocytów. Wynika to z faktu, że adipocyty tkanki tłuszczowej wisceralnej są bardziej podatne na lipolizę w stosunku do adipocytów tkanki tłuszczowej podskórnej. Nasilenie lipolizy skutkuje wzrostem stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy oraz zaburzeniami ich metabolizmu, co w konsekwencji prowadzi do wzrostu stężenia lipoprotein bogatych w trójglicerydy, uszkodzenia komórek beta trzustki, zwiększenia osoczowego stężenia insuliny wraz z insulinoopornością oraz dysfunkcji śródbłonna. Komórki tłuszczowe trzewne jako miejsce produkcji substancji endokrynnie czynnych, uczestniczą w patogenezie powikłań nerkowych u osób otyłych. W badaniu DESIR Bonnet i wsp. zaobserwowali, że zwiększenie obwodu pasa jest potężnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia mikroalbuminurii.¹³² Także Pinto-Sietsma i wsp. dowiedli, że wraz ze wzrostem wskaźnika WHR zmniejsza się wartość GFR, ale także, że zwiększony WHR przy prawidłowej wartości BMI jest czynnikiem pogarszającym parametry funkcji nerek.¹³³ Doniesienia te wskazują, że to otyłość brzuszna rozumiana

jako zwiększenie wskaźnika WHR, a nie jako otyłość *per se*, rozumiana jako BMI powyżej 30 kg/m², może być przyczyną upośledzonej funkcji nerek w zespole metabolicznym. Badania własne potwierdziły zależność między GFR a obwodem bioder i talii, wykazały także zależność pomiędzy GFR a BMI.

Wpływ otyłości brzusznej na powstawanie ORG wynika także z bezpośredniego wpływu zmian fizycznych działających na nerki w przebiegu otyłości. Wykazano, że u niektórych otyłych chorych zwiększenie obwodu brzucha prowadzi do wzrostu ciśnienia wewnątrzbrzusznego powodując powstawanie nadciśnienia wewnątrzbrzusznego (IAH). Patologiczne podwyższenie ciśnienia skutkuje uciskiem mięszu nerek i żył nerkowych. Upośledzeniu ulega funkcja kłębuszków i cewek nerkowych, następuje wzrost stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy. W odpowiedzi na powstałe zaburzenia elektrolitowe (zwiększoną ucieczkę sodu wraz ze wzrostem stężenia potasu i kwasicą metaboliczną) dochodzi do aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) co prowadzi do zwiększonej resorbcji zwrotnej sodu w pętli Henlego.⁷⁶ Zjawisko wzmożonej resorbcji zwrotnej sodu w nerkach osób otyłych związane jest z wieloma czynnikami występującymi w przebiegu otyłości. Poza wyżej wymienioną aktywacją układu RAA, istotną rolę odgrywa tutaj wzmożona aktywność układu sympatycznego oraz hiperinsulinemia. Następujące wskutek wzmożonej reabsorbcji sodu rozszerzenie tętniczek doprowadzających kłębuszka nerkowego jest bezpośrednią przyczyną hiperperfuzji kłębuszkowej. Zjawisko hiperperfuzji jest jednym z uznanych czynników patogenetycznych ORG i potwierdzono je eksperymentalnie u genetycznie otyłych szczurów i przekarmionych psów.⁵⁹

9.1.2. Dyslipidemia w patogenezie ORG

W przebiegu zespołu metabolicznego stwierdza się szereg zaburzeń biochemicznych. W badanej grupie pacjentów z ZM stwierdziłam między innymi istotnie wyższe stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), a także zaburzenia gospodarki lipidowej. Otyłość i towarzyszący jej zespół metaboliczny często wiążą się z występowaniem niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby – w populacji europejskiej schorzenie to stanowi najczęstszą przyczynę wzrostu aktywności aminotransferaz.¹³⁴ W patogenezie ORG istotną rolę wydają się pełnić zaburzenia gospodarki lipidowej, które są wspólnym mianownikiem zarówno dla ZM jak i PChN. W

przebiegu ZM obserwujemy podwyższone stężenie trójglicerydów, cholesterolu LDL oraz obniżone stężenie cholesterolu HDL, co potwierdziłam wynikami uzyskanymi w mojej pracy. Dyslipidemia przyczynia się do sklerotyzacji kłębuszków nerkowych, ale mechanizmy prowadzące do tego zjawiska nie są do końca poznane. Obecność komórek piankowatych zawierających lipidy w materiale biopsyjnym pozyskanym od pacjentów z PChN, pozwala przypuszczać, że zmiany w chorobach nerek spowodowane zwiększonym stężeniem cholesterolu są podobne do tych, które występują w przebiegu miażdżycy.¹³⁵

W całej badanej populacji uzyskałam dodatnią korelację pomiędzy stężeniem cholesterolu HDL a eGFR, zaś ujemną pomiędzy stężeniem cholesterolu LDL a eGFR. Jak powszechnie wiadomo upośledzona funkcja nerek jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, a czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych takich jak ciśnienie tętnicze, parametry gospodarki lipidowej a także stężenie glikemii są nierozzerwalnie związane z funkcją nerek. Wang i wsp. dowiedli, że stężenie cholesterolu HDL jest niezależnie związane z eGFR po uwzględnieniu takich czynników jak wiek, płeć czy wartości ciśnienia tętniczego.¹³⁶ Podobne wnioski zaprezentował także Odden i wsp.¹³⁷ Baragetti i wsp. na podstawie 7-letniej obserwacji 176 pacjentów z PChN doszedł do wniosku, że obniżone stężenie HDL cholesterolu ma niekorzystne znaczenie rokownicze, a funkcja tej frakcji cholesterolu w przebiegu choroby nerek jest upośledzona, co prowadzić może do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego.¹³⁸

W miarę progresji przewlekłej choroby nerek obserwowane są zmiany zarówno ilościowe jak i jakościowe gospodarki lipidowej. W początkowych stadiach niewydolności nerek stężenie frakcji LDL cholesterolu pozostaje w granicach normy. W kolejnych stadiach zaawansowania choroby obserwujemy wzrost jego stężenia, ale bezpośredni wpływ tego zjawiska na funkcję nerek pozostaje niejasny. W badaniu Rahman i wsp. nie potwierdzono wpływu stężenia cholesterolu LDL, HDL i cholesterolu całkowitego na rozwój choroby nerek, a w badaniu Haynesa i wsp. nie potwierdzono korzystnego wpływu obniżenia stężenia cholesterolu LDL (poprzez podawanie simwastatyny lub ezetyminy) na szybkość zmian eGFR.^{139 140} Z kolei badaniu Physicians Health Study wykazano, że podwyższony poziom cholesterolu całkowitego oraz niski poziom cholesterolu HDL były związane ze zwiększonym ryzykiem upośledzenia funkcji nerek.¹⁴¹

9.1.3. Rola adipokin i stanu zapalnego w patogenezie ORG

Od niedawna wiadomo, że tkanka tłuszczowa jest nie tylko biernym magazynem energii, ale stanowi czynny organ endokryny. Wśród wielu produkowanych przez nią substancji zwanych adipokinami znajdują się takie, które mają wpływ na funkcjonowanie nerek u pacjentów z otyłością. Otyłość wiąże się z obecnością przewlekłego stanu zapalnego, a tym samym przyczynia się do rozwoju ZM i choroby nerek. Wielokrotnie udowodniono, że poziomy niektórych markerów stanu zapalnego i cytokin takich jak białka C-reaktywnego (CRP), czynnika martwicy nowotworów (TNF- α), interleukiny-6 (IL-6) czy czynnika hamowania migracji makrofagów (MIF) są zwiększone w przebiegu otyłości i ZM, zaś stężenie adiponektyny, wykazującej działanie przeciwzapalne jest zmniejszone.^{42 44 45} W mojej pracy doktorskiej uzyskałam istotne statystycznie różnice w stężeniu leptyny, IL-6 oraz hs-CRP u pacjentów z ZM w odniesieniu do grupy kontrolnej.

Zwiększone stężenie leptyny wraz ze zjawiskiem leptynooporności ma szkodliwy wpływ na wiele tkanek i narządów u pacjentów z ZM. Poza wpływem na funkcjonowanie wątroby, naczyń krwionośnych i mięśnia sercowego negatywne oddziaływanie leptyny wiąże się z pogorszeniem czynności nerek. Leptyna wykazuje bezpośredni wpływ na zmiany zachodzące w nerkach osób otyłych, przez jej receptor znajdujący się zarówno w komórkach śródbłonna, jak i komórkach mezangialnych kłębuszka nerkowego. W komórkach śródbłonna leptyna stymuluje proliferację komórkową, syntezę TGF- β 1 i kolagenu typu IV. W komórkach mezangialnych leptyna powoduje wzrost syntezy receptora dla TGF- β 2, stymuluje transport glukozy oraz wytwarzanie kolagenu typu I.^{77 78} Pod wpływem leptyny zachodzi wzrost syntezy mezangium kłębuszka nerkowego, a jej wlew powoduje stwardnienie kłębuszków nerkowych i pojawienie się białkomoczu u wcześniej zdrowych szczurów.⁷⁸ Ponadto wpływ leptyny na nerki obejmuje nasilenie natriurezy, wzrost aktywności układu współczulnego oraz zwiększenie syntezy reaktywnych form tlenu. Wszystkie te dane wskazują, że nerki są nie tylko miejscem metabolizmu leptyny, ale także narządem docelowym jej działania. W mojej pracy otrzymałam ujemną korelację między eGFR a stężeniem leptyny w całej badanej populacji oraz w grupie z ZM, a także dodatnią korelację pomiędzy ACR i albuminurią a stężeniem leptyny w całej badanej populacji oraz u pacjentów z ZM, co wpisuje się w doniesienia piśmiennictwa. Okpechi i wsp. wykazali ujemną korelację między stężeniem leptyny oraz wskaźnikiem BMI a wartością eGFR.¹⁴² Mills i wsp. wykazali, że wyższe stężenia leptyny i innych adipokin jest niezależnie związane z niższą wartością eGFR i

wyższym poziomem albuminurii.¹⁴³ Saginova i wsp. dowiedli, że pacjenci z otyłością i współistniejącą PChN we wczesnym stadium zaawansowania, charakteryzują się zwiększonym stężeniem leptyny w stosunku do badanych bez uszkodzonych nerek. Wykazali oni korelacje pomiędzy stężeniem leptyny a BMI, albuminurią, CRP a także wykładnikami insulinooporności, co obrazuje złożony wpływ patogenetyczny leptyny na chorobę nerek.¹⁴⁴ Z kolei Hanai i wsp. badając parametry nerkowe u blisko 800 pacjentów z otyłością i cukrzycą typu 2 doszli do wniosku, że wysokie stężenie leptyny powoduje szybsze narastanie niewydolności nerek wyrażone jako spadek eGFR oraz wzrost ACR.⁴⁷

Wpływ leptyny na rozwój i podtrzymywanie PChN w otyłości wiąże się także z jej działaniem prozapalnym, które wynika z interakcji z mediatorami nabytej i wrodzonej odporności oraz CRP.¹⁴⁵ W rozwoju zapalenia mięszu nerkowego w przebiegu PChN mediatory zapalenia stanowią kluczową rolę. Wzrost ich stężenia w przebiegu PChN może wynikać ze wzrostu ich syntezy lub filtracji przez uszkodzony kłębuszek nerkowy, przez wzrost ekspresji ich genów ze wzmożoną syntezą peptydów w tkance nerki, a także z bezpośredniego dostarczenia przez napływające makrofagi co określane jest mianem infiltracji makrofagów.¹⁴⁶ Działanie leptyny na układ immunologiczny wiąże się z przyspieszeniem infiltracji makrofagów w nerkach poprzez system melanokortyny – układ melanokortynowy wraz z melanokortyną (α MSH) hamuje łaknienie, działając przez receptory melanokortynowe 4 i 3 (MC4 i MC3). Innym mechanizmem działania leptyny, podtrzymującym stan zapalny jest stymulacja proliferacji limfocytów T, a także ich ochrona przed apoptozą oraz ukierunkowanie różnicowania komórek T do odpowiedzi typu Th1.¹⁴⁷ Prozapalne działanie leptyny wynika także ze strukturalnego i funkcjonalnego podobieństwa leptyny do cytokin takich jak IL-6, a także wynika z bezpośredniego modulującego wpływu na CRP.¹⁴⁸ Zależność między wspomnianymi adipokinami i rola tej zależności w patogenezie stanu zapalnego w ZM zostały omówione w dalszych podrozdziałach niniejszej rozprawy.

Wśród mediatorów stanu zapalnego największe znaczenie w patogenezie ORG przypisuje się TNF- α , IL-6, IL-1 β , MBP-1, PAI-1, CRP i MIF.⁴⁰ W mojej pracy doktorskiej nie uzyskałam spodziewanych korelacji pomiędzy parametrami funkcji nerek, a stężeniem badanych interleukin (6, 8 i 10) oraz CRP. Jakkolwiek część danych z piśmiennictwa potwierdza występowanie takich zależności,^{57 58} w piśmiennictwie dostępne są też doniesienia zgodne z wynikami otrzymanymi przeze mnie. Janqueira i wsp. badali zależność między powszechnie uznanymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego a markerami stanu zapalnego u pacjentów z zespołem metabolicznym.

Uzyskali dodatnią korelację pomiędzy stężeniem CRP a albuminurią, ale nie uzyskali takiej korelacji dla interleukiny-6.¹⁴⁹ Piva i wsp. badając zależność między markerami stanu zapalnego i wykładnikami aktywacji śródbłonna obserwowali korelację między wskaźnikiem BMI a stężeniem interleukiny-6 oraz albuminurią ale nie opisywali korelacji pomiędzy tymi dwoma parametrami.¹⁵⁰ Yang i wsp. badając grupę prawie 4500 chińskich pacjentów zaobserwowali, że występowanie zespołu metabolicznego i zwiększonego stężenia CRP były niezależnie związane ze zwiększeniem częstości występowania PChN w badanej populacji.¹⁵¹ Wyniki przytoczonych badań sugerują, że rola stanu zapalnego w powstawaniu i podtrzymywaniu przewlekłej choroby nerek wymaga dalszych badań.

9.1.4. Wpływ pozostałych parametrów na powstawanie i rozwój ORG

Istotnym elementem w patogenezie ORG jest hiperinsulinemia z insulinoopornością. Insulina przez wpływ na komórki śródbłonna i produkcję czynników naczyniorozkurczowych może mieć wpływ na wzrost filtracji kłębuszkowej u osób otyłych, co jak wspomniano wcześniej przyczynia się do hiperperfuzji kłębuszkowej i jest uznanym czynnikiem patogenetycznym uszkodzenia nerek. Insulina powoduje hipertrofię kłębuszków nerkowych, wzrost przepuszczalności kapilar kłębuszkowych oraz efekt wazodylatacji, co jest jej bezpośrednim działaniem, ale wynika także z aktywacji receptora IGF-1.¹⁵² W warunkach insulinooporności produkcja tlenku azotu jest osłabiona w wyniku stymulacji ścieżki sygnałowej kinazy białkowej B oraz kinazy 3-fosfatydyloinozytolu przez insulinę. Na skutek zmniejszenia produkcji tlenku azotu, zwiększenia aktywacji łańcucha lekkiego miozyny, oraz wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego jonów wapnia przez wpływ na ATP-zależną pompę sodowo-potasową, insulina przyczynia się do zwężenia naczyń krwionośnych i powoduje powstawanie nie tylko nadciśnienia tętniczego, ale prowadzi też do wzrostu ciśnienia w kłębuszku nerkowym oraz wzrostu wydalania albumin z moczem.¹⁵³ Hiperinsulinemia z insulinoopornością powoduje też proliferację mezangium kłębuszka nerkowego i wzrost odkładania się białek macierzy pozakomórkowej. Opisano wpływ insuliny na ekspresję kolagenu, co prowadzi do wspomnianych zjawisk – w warunkach eksperymentalnych potwierdzono wpływ insuliny na ekspresję mRNA dla kolagenu I, kolagenu IV oraz TGF- β 1. Istotnym z punktu widzenia patofizjologii uszkodzenia nerek przez insulinę wydaje się też być jej wpływ na układ fibrynolityczny a zwłaszcza na wzrost aktywności PAI-1.

Wpływ nadmiernego wytwarzania czynników krzepnięcia na wzrost wydalania białka z moczem u pacjentów z cukrzycą opisał Hirano.¹⁵⁴

Powyższe doniesienia wskazują, że insulina ma istotny wpływ na uszkodzenie nerek w przebiegu otyłości.

9.2. Stan zapalny w ZM

Badania ostatnich lat dostarczyły szereg dowodów na to, że stan zapalny odgrywa istotną rolę w ZM oraz w rozwoju jego powikłań. Tkanka tłuszczowa traktowana jest obecnie jako czynny endokrynnie organ, którego wydzielane substancje zwane adipokinami mają wpływ zarówno na komórki samej tkanki tłuszczowej, jak i tkanki i narządy odległe.^{42 44 45} Wytwarzane przez adipocyty białka obejmując między innymi cytokiny, białka związane z układem krzepnięcia, układem dopełniacza, układem odpornościowym, układem RAA oraz związane z metabolizmem i transportem lipidów, wpływają na szereg funkcji w ustroju i przez aktywację procesów zapalnych i prozakrzepowych przyczyniają się do rozwoju zdarzeń sercowo-naczyniowych w przebiegu zespołu metabolicznego. Warto też podkreślić, że w komórkach tkanki tłuszczowej ulegają ekspresji liczne receptory między innymi dla hormonów i cytokin, co umożliwia interakcję tkanki tłuszczowej z innymi tkankami i narządami.

9.2.1. Badane adipokiny a stan zapalny w ZM

Wśród licznych adipokin i markerów stanu zapalnego produkowanych przez tkankę tłuszczową przedmiotem moich badań były leptyna, interleukiny 6, 8, 10 (IL-6, 8, 10) oraz białko CRP o wysokiej czułości – hsCRP (CRP). Uzyskałam istotne statystycznie różnice w stężeniu leptyny, IL-6 oraz CRP u pacjentów z ZM w odniesieniu do grupy kontrolnej.

Leptyna kodowana przez gen *ob* wytwarzana jest głównie przez tkankę tłuszczową białą i jest ważnym regulatorem bilansu energetycznego w organizmie. Wiążąc się z receptorem OB-Rb w podwzgórzku prowadzi do zmniejszenia ilości przyjmowanego pokarmu, podwyższenia temperatury ciała i wzrostu wydatku energetycznego.¹¹³ Zaburzenia w wytwarzaniu leptyny bądź niewrażliwość jej receptorów, występująca w doniesieniach jako leptynooporność skutkuje powstawaniem nadwagi i otyłości.¹¹⁶

Produkcja leptyny związana ze zwiększeniem rozmiarów adipocytów jest dodatnio skorelowana ze wskaźnikiem BMI, co potwierdziłam wynikami mojej pracy co znajduje odzwierciedlenie w doniesieniach piśmiennictwa.⁴⁸

Wpływ innych parametrów antropometrycznych na stężenie leptyny pozostaje przedmiotem dyskusji. W mojej pracy uzyskałam dodatnie korelacje między stężeniem leptyny a obwodem talii i obwodem bioder w całej badanej populacji, zaś w grupie pacjentów z ZM stwierdziłam korelację pomiędzy stężeniem leptyny a wartością WHR. W piśmiennictwie spotyka się zarówno dodatnią jak i ujemną zależność pomiędzy stężeniem leptyny a WHR.¹⁴³ Część badaczy zwraca uwagę na różnice w obrębie płci w analizie dostępnego piśmiennictwa. Dodatni związek między WHR a stężeniem leptyny częściej obserwowany jest w przypadku grup z większą liczbą mężczyzn co może mieć związek z innym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej, a co za tym idzie – z jej odmienną aktywnością endokrynną.⁴⁹

Uzyskane przeze mnie pozostałe korelacje takie jak korelacje między stężeniem leptyny a średnim ciśnieniem tętniczym skurczowym i rozkurczowym, parametrami funkcji nerek oraz innymi adipokinami zostały omówione w pozostałych rozdziałach niniejszego omówienia.

IL-6 to ważna cytokina prozapalna, wydzielana przez tkankę tłuszczową, ale także lokalnie produkowana przez nerki. W badaniach własnych wykazano wyższe wartości stężeń IL-6 u pacjentów z ZM. Stężenie IL-6 w surowicy koreluje z poziomem tkanki tłuszczowej a redukcja masy ciała powoduje spadek jej wytwarzania.⁹⁸ Szacuje się, że około 1/3 krążącej IL-6 produkowana jest przez tkankę tłuszczową i przypuszcza się, że wzrost jej stężenia może być jednym z czynników odpowiedzialnych za powstawanie zaburzeń metabolicznych w otyłości.¹⁵⁵ Wpływ IL-6 na rozwój zaburzeń w patogenezie ZM wynika między innymi z jej wpływu na zjawisko insulinooporności. IL-6 hamuje aktywność lipazy lipoproteinowej, prowadząc do wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych. Stymuluje wątrobową produkcję trójglicerydów, upośledza glukoneogenezę oraz hamuje sygnał insuliny w hepatocytach i adipocytach.¹⁵⁶ Wszystkie powyższe mechanizmy przyczyniają się do rozwoju insulinooporności. W wielu dostępnych badaniach wykazano, że redukcja masy ciała wpływa istotnie na obniżenie stężeń IL-6 i poprawia parametry insulinooporności. Potwierdzono też wyższe stężenia IL-6 w populacji osób otyłych oraz uzyskano dodatnią korelację między stężeniem IL-6 w surowicy, a wskaźnikiem BMI. Roytblat i wsp. badając grupę stu otyłych dorosłych uzyskali istotne statystycznie korelacje między stężeniem IL-6 a

parametrami antropometrycznymi takimi jak masa ciała, BMI oraz WHR.⁹⁷ Mohamed-Ali i wsp. badając grupę prawie 40 pacjentów uzyskali dodatnią korelację między stężeniem IL-6 a wartością BMI, a także procentową zawartością tkanki tłuszczowej.⁹⁸ Maachi i wsp. badając grupę 15 otyłych kobiet z BMI powyżej 32 kg/m² wykazał zależność między adipokina a BMI.⁹⁹ Wyniki uzyskane w mojej pracy badawczej wpisują się w cytowane piśmiennictwo. W grupie osób z zespołem metabolicznym uzyskałam statystycznie istotne korelacje między stężeniem IL-6 a masą ciała i wskaźnikiem BMI.

Jednym z pierwszych badań poświęconych markerom stanu zapalnego, w tym CRP, w przebiegu ZM było badanie Festy z 2000 roku.¹⁵⁷ Analizując dane z badania IRAS (Insuline Resistance Atherosclerosis Study), zaobserwowano istotnie wyższe stężenia CRP u tych pacjentów, u których stwierdzono większą ilość zaburzeń metabolicznych. Obserwacje te wielokrotnie potwierdzono w dużych badaniach klinicznych zarówno w populacji z cukrzycą typu 2, chorobami układu sercowo-naczyniowego, ale także u pacjentów bez tych schorzeń. W 8-letniej obserwacji Ridker i wsp. w badaniu Women's Health Study potwierdzili, że stężenie CRP jest pozytywnie skorelowane z liczbą komponentów ZM. Potwierdzono też, że wyższe stężenia CRP są związane z niekorzystnym rokowaniem i zwiększają ryzyko wystąpienia ZM oraz chorób układu sercowo-naczyniowego.¹⁵⁸ W mojej pracy uzyskałam istotnie wyższe stężenie CRP w grupie z ZM w odniesieniu do grupy kontrolnej.

W mojej pracy nie wykazałam istotnie statystycznej różnicy w stężeniu IL-8 i IL-10 między badanymi z ZM a grupą kontrolną. Rola tych adipokin w patogenezie ZM i jego powikłań jest stosunkowo mało poznana. Fakt ten potwierdza ilość otrzymanych rezultatów w wyszukiwarce PUBMED. Posługując się słowami kluczowymi „interleukina 8, zespół metaboliczny” oraz „interleukina 10, zespół metaboliczny” w wyszukiwarce PUBMED (stan na wrzesień 2014), uzyskałam odpowiednio 39 i 54 rezultaty wyszukiwania, podczas gdy dla słów kluczowych „interleukina 6, zespół metaboliczny”, „CRP, zespół metaboliczny” oraz „leptyna, zespół metaboliczny” otrzymałam odpowiednio 727, 1236 oraz 1958 publikacji światowego piśmiennictwa.

IL-10 jest silnie działającą cytokiną przeciwzapalną, której działanie wynika z hamowania czynników prozapalnych, takich jak IL-2, IL-3, TNF- α czy GM-CSF. Przeprowadzona przeze mnie analiza piśmiennictwa przyniosła sprzeczne doniesienia dotyczące stężenia IL-10 u pacjentów z ZM. Carvalho i wsp. nie obserwowali różnicy ekspresji obwodowej IL-10 w grupie kobiet z otyłością i bez otyłości.¹⁰⁸ Calcaterra i wsp. badając 70 otyłych pacjentów, z czego 35,7% spełniało kryteria zespołu metabolicznego

stwierdzili z kolei znacznie zwiększone stężenie IL-10 u osób z ZM¹⁰⁹, podobnie Bogdański i wsp. w grupie otyłych osób z nadciśnieniem tętniczym i otyłością wykazali znamienne wyższe wartości IL-10 niż u pacjentów z nadciśnieniem, ale bez otyłości.¹¹⁰ Z kolei Chen stwierdził, że w grupie mężczyzn z zespołem metabolicznym poziomy IL-10 były znacząco niższe.¹¹¹ Zmniejszone stężenia IL-10 jako interleukiny o działaniu przeciwzapalnym wykazał też Smith u pacjentów z niestabilną blaszką miażdżycową.¹¹²

W mojej pracy nie uzyskałam również istotnej statystycznie różnicy w stężeniu IL-8 między grupą pacjentów z zespołem metabolicznym, a grupą kontrolną. IL-8 jest prozapalną chemokina, biorącą udział w wielu procesach patologicznych. Wywiera swój wpływ głównie przez chemotaksję i regulację metabolizmu neutrofilów. Troseid i wsp. w 12-tygodniowej obserwacji, odnotowali spadek stężenia IL-8 u pacjentów z ZM pod wpływem aktywności fizycznej.¹⁰¹ Z powyższych danych wnioskuję, że rola IL-8 oraz IL-10 w patogenezie ZM wymaga dalszych badań.

9.2.2. Zależności między badanymi adipokinami

W mojej pracy doktorskiej uzyskałam istotne statystycznie korelacje między stężeniami leptyny i IL-6 oraz leptyny i hsCRP. Otrzymane wyniki są zgodne z licznymi doniesieniami piśmiennictwa. Zależność między stężeniami leptyny i CRP została udowodniona w populacji ponad 1800 młodych dorosłych (24–39 lat) przez Viikari i wsp.¹⁴⁵ Podobne wyniki uzyskali Yanagawa i wsp. w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2,¹⁵⁹ a także Cleland w populacji osób zdrowych¹⁶⁰, oraz Feng-Hsiang i wsp. w populacji tajwańskiej z zespołem metabolicznym.¹⁴⁸ Mechanizm wyjaśniający powyższe doniesienia nie jest do końca poznany. W przebiegu otyłości i zespołu metabolicznego cytokiny prozapalne takie jak IL-1, IL-6 czy TNF- α wydzielane są przez adipocyty oraz komórki układu odpornościowego takie jak makrofagi. Mogą one stymulować wydzielanie leptyny przez tkankę tłuszczową, ale także nasilają syntezę CRP przez hepatocyty. Z drugiej strony leptyna *per se* może stymulować produkcję różnych cytokin w tym IL-6, zatem leptyna i IL-6 przypuszczalnie regulują siebie nawzajem w mechanizmie sprzężenia zwrotnego. Wydaje się, że istotną rolę odgrywa tutaj przynależność receptora dla leptyny do rodziny receptorów cytokin klasy pierwszej,¹⁶¹ obejmującej receptory m.in. dla IL-6, LIF czy G-CSF. Ponieważ wewnątrzkomórkowe przekazywanie sygnału przebiega tu w bardzo podobny sposób, prawdopodobnym wydaje

się, że leptyna reguluje produkcję CRP także za pośrednictwem swojego receptora. Dokładne mechanizmy wewnątrzkomórkowe, dzięki którym ta regulacja zachodzi wymagają dalszych badań. Istotne jest też określenie udziału stanu zapalnego i roli CRP w powstawaniu i utrzymywaniu zjawiska leptynooporności. Jak wiadomo mutacje w genie kodującym leptynę, bądź jej receptor powodują hiperfagię i otyłość, a suplementacja leptyny powoduje tu normalizację apetytu i masy ciała.¹¹⁶ U osób z otyłością stwierdzamy paradoksalnie wyższe stężenia tej adipokiny, a próby podawania egzogennej leptyny nie powodowały znaczącej utraty masy ciała. Te pozornie sprzeczne doniesienia wyjaśnia zjawisko leptynoporności, a Chen i wsp. udowodnili rolę CRP w jego powstawaniu. W warunkach *in vitro* CRP hamował bezpośrednio wiązanie leptyny z jej receptorem i blokował zdolność do przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego. *In vivo* wlew ludzkiego CRP myszom ob/ob blokował działanie leptyny w zakresie redukcji apetytu i zmniejszenia masy ciała, a u transgenicznym myszy z genem ludzkiego CRP, działanie ludzkiej leptyny było zupełnie zniesione. Chen i wsp. dowiedli ponadto wpływu stężenia leptyny na syntezę CRP przez komórki wątrobowe.¹⁶² Jak powszechnie wiadomo, stężenie CRP jest podwyższone w przebiegu otyłości i zespołu metabolicznego, a także wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym – z obserwacji Chena wynika więc, że wpływ CRP na bilans energetyczny ustroju jest prawdopodobnie rezultatem jego wpływu na leptynę i jej receptory.

9.2.3. Czy leptynę możemy określić mianem czynnika prozapalnego?

Biorąc pod uwagę powyższe doniesienia oraz wyniki otrzymane w mojej pracy należy rozważyć, czy leptynę możemy określić mianem czynnika prozapalnego. Z całą pewnością można stwierdzić, że pełni ona istotną rolę w odpowiedzi immunologicznej i wykazuje szereg działań zarówno w zakresie odpowiedzi humoralnej jak i komórkowej. Leptyna powoduje wzrost produkcji cytokin prozapalnych (m.in. TNF- α , IL-6, IL-12) w monocytach i makrofagach, nasila aktywację i proliferację monocytów, które są głównym źródłem TNF- α w ustroju. Powoduje aktywację neutrofilów poprzez CD11b, a także stymuluje ich chemotaksję. Przyczynia się do wzrostu syntezy reaktywnych form tlenu. Reguluje proliferację, różnicowanie, oraz cytotoksyczność komórek NK przez receptor Ob-Rb dla leptyny na ich powierzchni – u myszy pozbawionych wspomnianego receptora dochodzi do zmniejszenia ilości komórek NK na obwodzie. Ponadto leptyna indukuje proliferację limfocytów T, reguluje ich metabolizm i przeżycie – wpływa na zwiększenie

ekspresji transporterów glukozy GLUT-1 i GLUT-2 na powierzchni limfocytów T oraz chroni je przed zaprogramowaną śmiercią.¹⁶³ W badaniach eksperymentalnych u myszy db/db jak i ob/ob występowało wiele defektów w zakresie odpowiedzi humoralnej i komórkowej, a wiele wskazuje na to, że spadek odporności u osób głodzonych wynika właśnie z obniżonego stężenia leptyny.¹⁶⁴

Leptyna i jej immunomodulujące właściwości wydają się odgrywać znaczącą rolę w przebiegu różnych schorzeń. Udowodniono wpływ tej adipokiny na przebieg chorób autoimmunologicznych – reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), toczenia rumieniowatego czy choroby Becketa.¹⁶⁵ Fraser i wsp. wykazali, że u pacjentów z RZS, którzy opuszczali poranny posiłek, wykazano niższe stężenia leptyny i łagodniejszy przebieg choroby.¹⁶⁶ Przypuszcza się też, że właśnie za sprawą działania leptyny choroby autoimmunologiczne takie jak RZS, toczeń układowy czy stwardnienie rozsiane częściej dotyczą kobiety, albowiem stężenie leptyny w surowicy krwi u kobiet jest 2 – 3 krotnie wyższe, głównie za sprawą działania hormonów płciowych a zwłaszcza estrogenów.¹⁶⁷ Wpływ leptyny na inne choroby przebiegające z przewlekłym stanem zapalnym oraz szereg chorób nowotworowych w tym raka piersi, żołądka, przełyku czy płuc pozostaje dalej przedmiotem wielu badań. Interesujące wnioski na temat roli leptyny na powstawania powikłań naczyniowych u pacjentów z otyłością przedstawił Singhal i wsp. Wykazali oni, że duże stężenia leptyny są predyktorem wystąpienia powikłań naczyniowych, niezależnie od pozostałych powikłań metabolicznych w przebiegu otyłości. Autorzy wysunęli hipotezę, że stężenie leptyny jest lepszym parametrem rokowniczym chorób układu naczyniowego niż tradycyjne czynniki ryzyka. Ponieważ ogniwem łączącym miażdżycę, skutkującą powikłaniami naczyniowymi, z otyłością jest stan zapalny, zatem to właśnie leptyna i jej immunomodulujące działanie może mieć istotne znaczenie w poszukiwaniu zależności między stanem zapalnym, miażdżycą i otyłością.

9.2.4. Leptyna w patogenezie nadciśnienia tętniczego.

Omawiając wpływ badanych przeze mnie adipokin na funkcję nerek w przebiegu otyłości i ZM nie sposób pominąć roli leptyny w indukcji nadciśnienia tętniczego (NT) związanego z otyłością. W mojej pracy doktorskiej uzyskałam dodatnie korelacje między stężeniem leptyny a wartością skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) ciśnienia

tętniczego. Występowanie NT w przebiegu otyłości i ZM obserwujemy nader często. Kluczową rolę w etiopatogenezie schorzenia przypisuje się zaburzeniom regulacji napięcia ściany naczyń, a także regulacji wydalania sodu. W warunkach doświadczalnych potwierdzono liczne potencjalne działania hipertensyjne leptyny. Udowodniono, że leptyna zwiększa aktywność układu współczulnego, a mechanizm tego zjawiska stał się przedmiotem wielu badań.⁸⁰ W warunkach eksperymentalnych zaobserwowano, że wlew leptyny powodował wzrost aktywności włókien współczulnych w obrębie nerek, nadnerczy oraz brunatnej tkanki tłuszczowej. Podanie dożylnie bądź dokomorowe egzogennej leptyny powodowało znamienny wzrost ciśnienia tętniczego, a dawka leptyny potrzebna do wywołania wzrostu ciśnienia w przypadku podania do ośrodkowego układu nerwowego była wyraźnie niższa niż przy wlewie donaczyniowym.^{168 169} Po uszkodzeniu obszaru jądra łukowatego podwzgórza nie obserwowano zaś wzrostu wartości ciśnienia tętniczego.¹⁷⁰ Powyższe dane wykazują, że wzrost aktywności układu współczulnego następuje na drodze pobudzenia receptora leptynowego w obszarze podwzgórza po przejściu adipokiny przez barierę krew-mózg. Leptyna przez aktywację układu współczulnego powoduje wzrost oporu obwodowego, przyspiesza częstość pracy serca oraz zwiększa jego rzut.¹⁷¹ Wiele badań klinicznych potwierdziło wyższą częstość pracy serca i wartości ciśnienia tętniczego u osób z wyższymi stężeniami leptyny.¹⁷² Naczyniozężające działanie leptyny odbywa się także na drodze pobudzenia receptora melanokortynowego oraz zmniejszenia wydzielania neuropeptydu Y. Melanokortyna (α -MSH) powstaje w wyniku posttranslacyjnego przekształcenia z proopiomelanokortyny (POMC). Jej działanie następuje przez receptory melanokortynowe 3 i 4 (MC3 i MC4), a aktywacja tych receptorów pod wpływem leptyny prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego i przyspieszenia pracy serca.¹⁷¹ Co ciekawe, reakcję taką obserwujemy tylko w trakcie przewlekłego podawania egzogennej leptyny – jej podawanie w krótkotrwałym wlewie lub jednorazowo nie powoduje zmiany wartości ciśnienia tętniczego, co prawdopodobnie wynika z początkowego naczyniorozkurczowego działania leptyny, poprzez wzrost syntezy tlenku azotu w komórkach śródbłonna naczyniowego. Zmniejszenie wydzielania neuropeptydu Y przez leptynę stanowi jeden z mechanizmów jej hipertensyjnego działania.¹⁷³ Neuropeptyd Y syntetyzowany jest w wielu obszarach ośrodkowego układu nerwowego m.in. w rdzeniu przedłużonym i podwzgórzu. Szczególnie duża ilość tego neurotransmitera stwierdzana jest w neuronach noradrenergicznych. Ich pobudzenie w rdzeniu przedłużonym prowadzi do aktywacji receptorów α 2-adrenergicznych, co hamuje wydzielanie noradrenaliny i w konsekwencji

prowadzi do spadku ciśnienia tętniczego. Hipertensyjne działanie leptyny wynika też z jej wpływu na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem leptyny, a aktywnością reninową osocza i stężeniem aldosteronu.¹⁷⁴

9.3. Czy terapia przeciwzapalna może zapobiegać chorobie nerek?

Ponieważ w otyłości wzrasta poziom cytokin prozapalnych, a ich stężenia korelują z wartością BMI i procentową zawartością tkanki tłuszczowej, należałoby oczekiwać korzystnego wpływu redukcji masy ciała na funkcję nerek w przebiegu ZM. Wpływ zmiany stylu życia na parametry stanu zapalnego w przebiegu zespołu metabolicznego stał się przedmiotem wielu badań. Esposito i wsp. po zastosowaniu diety śródziemnomorskiej u 90 pacjentów w 24-miesięcznej obserwacji zaobserwowali spadek wszystkich badanych parametrów stanu zapalnego w tym CRP, IL-6, IL-7 oraz IL-18, w odniesieniu do badanych w grupie kontrolnej.¹⁷⁵ Troseid i wsp. w 3-miesięcznej obserwacji ponad 30 pacjentów stwierdzili spadek poziomu TNF- α u osób, które zwiększyły dotychczasową aktywność fizyczną, niezależnie od zażywanej statyny.¹⁷⁶ Bo i wsp. poddali badaniom grupę ponad 350 osób. Po 12-miesięcznej interwencji obejmującej zmianę diety i wzrost aktywności fizycznej zaobserwowano spadek CRP w grupie osób poddanych zmianie stylu życia.¹⁷⁷ Spadek stężenia CRP po zastosowaniu diety ubogotłuszczowej w grupie ponad 80 pacjentów zaobserwowali Camhi i wsp.¹⁷⁸

Jako, że stan zapalny odgrywa istotną rolę w patogenezie ORG, a modyfikacja stylu życia i spadek masy ciała skutkuje zmniejszeniem parametrów stanu zapalnego, spodziewany był nefroprotekcynny wpływ podobnych interwencji. W wielu badaniach potwierdzono korzystny wpływ leczenia dietetycznego na parametry nerkowe w przebiegu otyłości. W trakcie kilkumiesięcznej obserwacji chorych z nefropatią cukrzycową i niecukrzycową Morales i wsp. obserwowali spadek białkomoczu u badanych stosujących dietę niskokaloryczną (redukcja o 500 kcal) i normobiałkową (1-1,2 g/kg/dobę).¹⁷⁹ Również Praga i wsp. podczas rocznego badania przeprowadzonego w grupie osób z białkomoczem stosujących niskokaloryczną dietę, obserwowali zmniejszenie białkomoczu o 80% przy średniej redukcji masy ciała o 12%.¹⁸⁰ Bogdański i wsp. po 6-miesięcznym programie kompleksowej redukcji masy ciała (zmniejszenie spożycia kalorii o 500 kcal oraz zwiększenie aktywności fizycznej) stwierdzili istotne statystycznie zmniejszenie poziomu mikroalbuminurii.¹⁸¹ W małej populacji 25

japońskich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i mikroalbuminurią poddanych diecie redukcyjnej (25kcal/kg) Ohasi i wsp. uzyskali w trakcie rocznej obserwacji istotne zmniejszenie mikroalbuminurii u 12 pacjentów, u których redukcja wagi była większa niż 5%.¹⁸² Powyższe doniesienia dotyczą stosunkowo małych grup pacjentów, ale Bello i wsp. na podstawie obserwacji prawie 7 tysięcy holenderskich pacjentów uzyskali takie same wyniki badań.¹⁸³

Rozważany był też wpływ farmakologicznej terapii przeciwzapalnej na funkcję nerek u pacjentów otyłych. Wpływ zablokowania IL-6, jako cytokiny o potencjalnym działaniu uszkadzającym nerki badali Tomiyama-Hanayama i wsp. stosując przeciwciała przeciwko receptorowi dla IL-6 – MR16-1. Uzyskali oni zmniejszenie białkomoczu i proliferacji komórek mezangium kłębuszka nerkowego u myszy, u których uszkodzenie nerek związane było z niedoborem apolipoproteiny A.¹⁸⁴ Z kolei hamowanie wytwarzania TNF- α przez etanercept – lek szeroko stosowany w reumatologii ze względu na jego immunosupresyjne działanie – również wykazuje działanie nefroprotekcyjne przez zmniejszenie stanu zapalnego, hamowanie wytwarzania wolnych rodników i zmniejszenie stresu oksydacyjnego u myszy z uszkodzeniem nerek w przebiegu toczenia układowego.¹⁸⁵ Blokowanie TNF- α powoduje wzrost ekspresji nerkowego Cyp2c23 i w tym mechanizmie spowalnia uszkodzenie nerek w nadciśnieniu tętniczym sodowrażliwym.¹⁸⁶ Badany był też wpływ nefroprotekcyny adiponektyny jako adipokiny o działaniu przeciwzapalnym. Myszy pozbawione uprzednio genu adiponektyny, po wprowadzeniu genu związanego z adenowirusem wykazywały zmniejszenie albuminurii, przerostu kłębuszków nerkowych oraz włóknienia mięszu nerki, a także spadek poziomu VCAM-1, MCP-1, TNF- α , TGF- β , kolagenu typu I i III oraz oksydazy NADPH (odpowiedzialnej za uwalnianie reaktywnych form tlenu i powstawanie stresu oksydacyjnego).¹⁸⁷

Z przedstawionych doniesień wynika, że utrata masy ciała wpływa korzystnie na funkcję nerek. Edukacja chorego i stałe zachęcanie do modyfikacji stylu życia może więc zapobiegać powstawaniu ORG. Długofalową korzyścią płynącą z redukcji masy ciała jest zapobieganie niewydolności nerek i jej powikłaniom, w tym leczenia nerkozastępczego.

10. Wnioski

1. W grupie pacjentów z zespołem metabolicznym stwierdza się obecność subklinicznego stanu zapalnego, na co wskazują istotnie wyższe stężenia interleukiny 6 oraz hsCRP.
2. Istotna zależność między stężeniem leptyny a stężeniem interleukiny 6 wskazuje na udział leptyny w powstawaniu i podtrzymywaniu stanu zapalnego w przebiegu zespołu metabolicznego.
3. W populacji osób w zespole metabolicznym stwierdza się cechy upośledzonej funkcji nerek, a stwierdzane w tej grupie pacjentów zaburzenia gospodarki lipidowej odgrywają istotną rolę w rozwoju glomerulopatii związanej z otyłością.
4. Parametry antropometryczne w istotny sposób determinują wielkość przesączania kłębuszkowego.
5. Hiperleptynemia towarzysząca zespołowi metabolicznemu powinna być rozpatrywana w złożonej patogenezie glomerulopatii związanej z otyłością, na co wskazują istniejące korelacje między stężeniem leptyny a parametrami funkcji nerek.

11. Streszczenie

Zespół metaboliczny to konglomerat wzajemnie powiązanych czynników, które mają istotny wpływ na wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego, ale także biorą udział w powstawaniu powikłań nerkowych. Dla określenia specyficznych zmian w nerkach osób otyłych powstało pojęcie glomerulopatii związanej z otyłością (ORG). Jednym z istotnych elementów patogenetycznych ORG wydaje się być stan zapalny. Tkanka tłuszczowa jako organ endokrynnie czynny wydziela wśród licznych adipokin także te, które są uznanymi parametrami potwierdzającymi występowanie stanu zapalnego w przebiegu otyłości i ZM.

Cele: Celem głównym była identyfikacja zależności pomiędzy parametrami funkcji nerek a stężeniem interleukin: 6, 8, 10, leptyny oraz hsCRP u pacjentów z zespołem metabolicznym. Cel główny realizowany był przez następujące cele pomocnicze: 1. Ocena stężeń interleukin 6, 8, 10, leptyny oraz hsCRP u pacjentów z zespołem metabolicznym. 2. Ocena funkcji nerek u pacjentów z zespołem metabolicznym. 3. Ocena zależności pomiędzy parametrami funkcji nerek a stężeniami interleukin: 6, 8, 10, leptyny oraz hsCRP. 4. Ocena zależności pomiędzy parametrami funkcji nerek a wybranymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi.

Material i metody: Do badania zakwalifikowano 65 pacjentów w wieku od 25 do 67 lat, w tym 31 mężczyzn i 34 kobiety oraz 15 zdrowych ochotników, porównywalnych względem płci i wieku do grupy z zespołem metabolicznym – 7 mężczyzn i 8 kobiet, w wieku od 20 do 64 lat. U wszystkich badanych przeprowadzono badanie przedmiotowe i podmiotowe. Dokonano pomiarów antropometrycznych oraz wartości ciśnienia tętniczego. Wykonano podstawowe badania laboratoryjne; oceniano parametry gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Oznaczono we krwi następujące parametry: stężenie IL-6, IL-8, IL-10, leptyny, hsCRP. Przeprowadzono ocenę parametrów nerkowych: stężenie kreatyniny, poziom albuminurii, ACR. Przy użyciu wzoru MDRD obliczono eGFR. Analizę statystyczną wyników przeprowadzono przy pomocy programu Statistica 10 firmy StatSoft.

Wyniki: Pacjentów z zespołem metabolicznym charakteryzowały: wyższe poziomy albuminurii i ACR oraz niższe wartości eGFR. Zaobserwowano u nich wyższe stężenie IL-6, hsCRP oraz leptyny. Zaobserwowano istotne statystycznie korelacje pomiędzy parametrami nerkowymi a stężeniami leptyny. Uzyskane wartości IL-6, leptyny

korelowały z parametrami antropometrycznymi. Uzyskano także korelacje między stężeniami IL-6 i leptyny oraz hsCRP i leptyny. Nie uzyskano korelacji między parametrami funkcji nerek a pozostałymi badanymi adipokinami.

Wnioski: 1. W grupie pacjentów z zespołem metabolicznym stwierdza się obecność subklinicznego stanu zapalnego, na co wskazują istotnie wyższe stężenia interleukiny 6 oraz hsCRP. 2. Istotna zależność między stężeniem leptyny a stężeniem interleukiny 6 wskazuje na udział leptyny w powstawaniu i podtrzymywaniu stanu zapalnego w przebiegu zespołu metabolicznego. 3. W populacji osób w zespołem metabolicznym stwierdza się cechy upośledzonej funkcji nerek, a stwierdzane w tej grupie pacjentów zaburzenia gospodarki lipidowej odgrywają istotną rolę w rozwoju glomerulopatii związanej z otyłością. 4. Parametry antropometryczne w istotny sposób determinują wielkość przesączania kłębuszkowego. 5. Hiperleptynemia towarzysząca zespołowi metabolicznemu powinna być rozpatrywana w złożonej patogenezie glomerulopatii związanej z otyłością, na co wskazują istniejące korelacje między stężeniem leptyny a parametrami funkcji nerek.

Summary:

Metabolic syndrome is a combination of interacting factors, which increase the risk of development cardiovascular diseases, but also they increase risk of nephrological complications. Specific changes in kidneys of patients with obesity are called obesity related glomerulopathy (ORG). One of the most important factors of the pathogenesis of ORG seems to be inflammation. Adipose tissue is an endocrine organ and releases among numerous adipokines also those, who can be factors of pathogenesis of ORG.

The aim of the study: The main objective was to identify the correlation between the parameters of renal function and concentration of interleukin 6, 8, 10, leptin and hsCRP in patients with metabolic syndrome. The main objective was accomplished by the following objectives: 1. Evaluation of concentrations of interleukin 6, 8, 10, leptin and hsCRP in patients with metabolic syndrome. 2. Evaluation of renal function in patients with metabolic syndrome. 3. To evaluate the correlation between the parameters of renal function and concentrations of interleukins 6, 8, 10, leptin and hsCRP. 4. To evaluate the correlation between the parameters of renal function and selected anthropometric and biochemical parameters.

Material and methods: The study included 65 patients aged from 25 to 67 years, including 31 men and 34 women, and 15 healthy control group – 7 men and 8 women, aged from 20 to 64 years. In all patients medical history and physical examination was performed. Anthropometric parameters such as BMI and WHR was assessed. Routine laboratory tests was performed. Concentration of IL-6, IL-8, IL-10, leptin was determined by ELISA method. The renal parameters: serum creatinine, the level of albuminuria, ACR was determined. Using the MDRD formula eGFR was calculated. Statistica 10 StatSoft was used to carry out statistic analysis.

Results: Patients with metabolic syndrome were characterized by: higher levels of albuminuria and ACR and lower eGFR. Also higher levels of IL-6, hsCRP and leptin were observed. There was a correlation between the parameters of renal and leptin. They were a correlation between IL-6, leptin and anthropometric parameters. I also noticed correlations between IL-6 and leptin, and hsCRP and leptin. The correlation between the parameters of renal function and other adipokines were not observed.

Conclusions: 1. Subclinical inflammation is present in patients with metabolic syndrome, as indicated significantly higher levels of interleukin-6 and hsCRP. 2. A significant correlation between concentration of leptin and interleukin-6 indicates the participation of leptin in causing and sustaining inflammation in the metabolic syndrome.

3. There is impaired renal function in the population of the patients with metabolic syndrome and dislipidemia plays an important role in the development of obesity-related glomerulopathy. 4. Anthropometric parameters significantly determine the glomerular filtration rate. 5. Hyperleptinaemia should be taken into account in the pathogenesis of obesity-related glomerulopathy, as indicated by the existing correlation between leptin and renal function parameters.

12. Spis rycin

Rycina 1. Wykres masy ciała w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)	46
Rycina 2. Wykres BMI w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)	46
Rycina 3. Wykres obwodu talii w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)	47
Rycina 4. Wykres obwodu bioder w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych).....	47
Rycina 5. Wykres WHR w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)	48
Rycina 6. Wykres średniego SBP w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych).....	48
Rycina 7. Wykres średniego DBP w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych).....	49
Rycina 8. Wykres stężenia cholesterolu całkowitego w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych).....	50
Rycina 9. Wykres stężenia cholesterolu LDL w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych).....	50
Rycina 10. Wykres stężenia cholesterolu HDL w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych).....	51
Rycina 11. Wykres stężenia trójglicerydów w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych).....	51
Rycina 12. Wykres stężenia AspAT w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych).....	52
Rycina 13. Wykres stężenia kreatyniny w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych).....	53
Rycina 14. Wykres eGFR w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)	53
Rycina 15. Wykres albuminurii w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych)	54

Rycina 16. Wykres ACR w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych).....	54
Rycina 17. Wykres stężenia interleukiny 6 w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych).....	56
Rycina 18. Wykres stężenia hsCRP w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych).....	56
Rycina 19. Wykres stężenia leptyny w grupie badanej (z zespołem metabolicznym) i w grupie kontrolnej (osób zdrowych).....	57
Rycina 20. Ujemna korelacja między GFR a wiekiem w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,482, p<0,001	58
Rycina 21. Ujemna korelacja między GFR a obwodem talii w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,239, p=0,031	58
Rycina 22. Ujemna korelacja między GFR a obwodem bioder w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,394, p<0,001	59
Rycina 23. Ujemna korelacja między GFR a BMI w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,239, p=0,032	59
Rycina 24. Ujemna korelacja między GFR a średnim ciśnieniem tętniczym skurczowym w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,339, p=0,002	59
Rycina 25. Ujemna korelacja między GFR a średnim ciśnieniem tętniczym rozkurczowym w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,256, p=0,021	60
Rycina 26. Ujemna korelacja między GFR a ACR w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,571, p<0,001	60
Rycina 27. Ujemna korelacja między GFR a albuminurią w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,631, p<0,001	60
Rycina 28. Ujemna korelacja między GFR a stężeniem cholesterolu LDL w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,227, p=0,042	61
Rycina 29. Dodatnia korelacja między GFR a stężeniem cholesterolu HDL w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,222, p=0,047	61
Rycina 30. Ujemna korelacja między GFR a stężeniem leptyny w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,452, p<0,001	61
Rycina 31. Ujemna korelacja między GFR a wiekiem w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,481, p<0,001.....	62
Rycina 32. Ujemna korelacja między GFR a ACR w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,494, p<0,001.....	62

Rycina 33. Ujemna korelacja między GFR a albuminurią w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,622, p<0,001.....	63
Rycina 34. Ujemna korelacja między GFR a stężeniem leptyny w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,399, p<0,001	63
Rycina 35. Dodatnia korelacja między ACR a obwodem talii w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,347, p=0,001.....	64
Rycina 36. Dodatnia korelacja między ACR a obwodem bioder w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,411, p<0,001.....	64
Rycina 37. Dodatnia korelacja między ACR a BMI w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,350, p=0,001	65
Rycina 38. Dodatnia korelacja między ACR a średnim ciśnieniem tętniczym skurczowym w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,354, p=0,001	65
Rycina 39. Dodatnia korelacja między ACR a średnim ciśnieniem tętniczym rozkurczowym w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,414, p<0,001	65
Rycina 40. Ujemna korelacja między ACR a stężeniem cholesterolu HDL w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,322, p=0,003	66
Rycina 41. Dodatnia korelacja między ACR a stężeniem trójglicerydów w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,276, p=0,013.....	66
Rycina 42. Dodatnia korelacja między ACR a stężeniem leptyny w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,610, p<0,001.....	66
Rycina 43. Ujemna korelacja między ACR a GFR w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,494, p<0,001.....	67
Rycina 44. Dodatnia korelacja między ACR a stężeniem leptyny w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,256, p<0,001	67
Rycina 45. Dodatnia korelacja między albuminurią a wiekiem w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,286, p=0,009.....	68
Rycina 46. Dodatnia korelacja między albuminurią a obwodem talii w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,330, p=0,002.....	69
Rycina 47. Dodatnia korelacja między albuminurią a obwodem bioder w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,455, p<0,001	69
Rycina 48. Dodatnia korelacja między albuminurią a masą ciała w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,233, p=0,037.....	69
Rycina 49. Dodatnia korelacja między albuminurią a BMI w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,325, p=0,003.....	70

Rycina 50. Dodatnia korelacja między albuminurią a średnim ciśnieniem tętniczym skurczowym w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,382, p<0,001	70
Rycina 51. Dodatnia korelacja między albuminurią a średnim ciśnieniem tętniczym rozkurczowym w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,311, p=0,004	70
Rycina 52. Dodatnia korelacja między albuminurią a stężeniem kreatyniny w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,482, p<0,001	71
Rycina 53. Ujemna korelacja między albuminurią a GFR w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,630, p<0,001	71
Rycina 54. Dodatnia korelacja między albuminurią a stężeniem cholesterolu LDL w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,258, p=0,02	71
Rycina 55. Ujemna korelacja między albuminurią a stężeniem cholesterolu HDL w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,308, p=0,005	72
Rycina 56. Dodatnia korelacja między albuminurią a stężeniem trójglicerydów w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,335, p=0,002	72
Rycina 57. Dodatnia korelacja między albuminurią a stężeniem leptyny w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,494, p<0,001	72
Rycina 58. Ujemna korelacja między albuminurią a GFR w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,621, p<0,001	73
Rycina 59. Dodatnia korelacja między albuminurią a stężeniem leptyny w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,367, p=0,002	73
Rycina 60. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a obwodem talii w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,306, p=0,005	74
Rycina 61. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a obwodem bioder w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,232, p=0,037	75
Rycina 62. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a masą ciała w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,398, p<0,001	75
Rycina 63. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a BMI w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,434, p<0,001	75
Rycina 64. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a średnim ciśnieniem tętniczym skurczowym w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,305, p=0,005	76
Rycina 65. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a średnim ciśnieniem tętniczym rozkurczowym w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,328, p=0,002	76
Rycina 66. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a stężeniem trójglicerydów w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,255, p=0,022	76

Rycina 67. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a stężeniem leptyny w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,387, p<0,001	77
Rycina 68. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a masą ciała w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,263, p=0,033.....	77
Rycina 69. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a BMI w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,300, p=0,015	78
Rycina 70. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 6 a stężeniem leptyny w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,258, p=0,037	78
Rycina 71. Ujemna korelacja między stężeniem interleukiny 8 a stężeniem glukozy na czczo w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,254, p=0,041	79
Rycina 72. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 10 a wskaźnikiem talia/biodra w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,382, p<0,001	80
Rycina 73. Ujemna korelacja między stężeniem interleukiny 10 a obwodem bioder w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,395, p=0,001	80
Rycina 74. Dodatnia korelacja między stężeniem interleukiny 10 a wskaźnikiem talia/biodra w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,418, p<0,001	81
Rycina 75. Ujemna korelacja między stężeniem interleukiny 10 a stężeniem leptyny w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,260, p=0,036	81
Rycina 76. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a obwodem talii w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,366, p<0,001	82
Rycina 77. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a obwodem bioder w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,528, p<0,001	83
Rycina 78. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a masą ciała w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,455, p<0,001	83
Rycina 79. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a BMI w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,589, p<0,001	83
Rycina 80. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a średnim ciśnieniem tętniczym skurczowym w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,441, p<0,001	84
Rycina 81. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a średnim ciśnieniem tętniczym rozkurczowym w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,481, p<0,001	84
Rycina 82. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a ACR w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,610, p<0,001	84

Rycina 83. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a albuminurią w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,494, p<0,001	85
Rycina 84. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a stężeniem kreatyniny w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,289, p=0,009	85
Rycina 85. Ujemna korelacja między stężeniem leptyny a GFR w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,452, p<0,001	85
Rycina 86. Ujemna korelacja między stężeniem leptyny a stężeniem cholesterolu HDL w całej badanej populacji (n=80) R Spearman -0,322, p=0,003	86
Rycina 87. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a stężeniem hsCRP w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,319, p=0,003	86
Rycina 88. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a stężeniem interleukiny 6 w całej badanej populacji (n=80) R Spearman 0,387, p<0,001	86
Rycina 89. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a obwodem bioder w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,328, p=0,007.....	87
Rycina 90. Ujemna korelacja między stężeniem leptyny a wskaźnikiem talia/biodra (WHR) w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,305, p=0,013 ..	87
Rycina 91. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a BMI w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,360, p=0,003	88
Rycina 92. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a ACR w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,526, p<0,001	88
Rycina 93. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a albuminurią w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,367, p=0,002	88
Rycina 94. Ujemna korelacja między stężeniem leptyny a GFR w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,399, p<0,001	89
Rycina 95. Dodatnia korelacja między stężeniem leptyny a stężeniem interleukiny 6 w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman 0,258, p=0,037	89
Rycina 96. Ujemna korelacja między stężeniem leptyny a stężeniem interleukiny 10 w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65) R Spearman -0,260, p=0,036	89

13. Spis tabel

Tabela 1. Parametry antropometryczne, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze.....	45
Tabela 2. Parametry biochemiczne.....	50
Tabela 3. Parametry funkcji nerek.....	53
Tabela 4. Stężenia interleukin 6, 8, 10, leptyny, hsCRP.....	55
Tabela 5. Stężenie leptyny w zależności od płci w grupie badanej (z zespołem metabolicznym)	55
Tabela 6. Korelacje uzyskane dla GFR (ml/min/1,73m ²) w całej badanej populacji (n=80)...	58
Tabela 7. Korelacje uzyskane dla GFR (ml/min/1,73m ²) w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65).....	62
Tabela 8. Korelacje uzyskane dla ACR (mg/g) w całej badanej populacji (n=80)	64
Tabela 9. Korelacje uzyskane dla ACR (mg/g) w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65).....	67
Tabela 10. Korelacje uzyskane dla albuminurii (mg/24h) w całej badanej populacji (n=80) ..	68
Tabela 11. Korelacje uzyskane dla albuminurii (mg/24h) w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65).....	73
Tabela 12. Korelacje uzyskane dla stężenia interelukiny 6 (pg/ml) w całej badanej populacji (n=80).....	74
Tabela 13. Korelacje uzyskane dla stężenia interelukiny 6 (pg/ml) w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65).....	77
Tabela 14. Korelacje uzyskane dla stężenia interelukiny 8 (pg/ml) w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65).....	79
Tabela 15. Korelacje uzyskane dla interelukiny 10 (pg/ml) w całej badanej populacji (n=80).....	79
Tabela 16. Korelacje uzyskane dla stężenia interleukiny 10 (pg/ml) w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65).....	80
Tabela 17. Korelacje uzyskane dla stężenia leptyny (ng/ml) w całej badanej populacji (n=80).....	82
Tabela 18. Korelacje uzyskane dla stężenia leptyny (ng/ml) w grupie badanej z zespołem metabolicznym (n=65).....	87

14. Piśmiennictwo

-
- ¹ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/factsheets/fs311/en/index.html>]. Obesity in Europe. The case for action. International Obesity Task Force European Association for the Study of Obesity London 2002.
- ² NHANES III (1988-94), CDC/NCHC; JAMA 2002; 287: 356-359.
- ³ Vaag A., Lehtovirta M., Thye-Rønn P. i wsp.: European Group of Insulin Resistance. Metabolic impact of a family history of type 2 diabetes. Results from an European multicentre study (EGIR). Diab Med 2001; 18(7): 533-40.
- ⁴ Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp.: Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. Kardiologia Polska 2004; 61(supl. IV): IV1-IV26.
- ⁵ <http://www.termedia.pl/Jaki-jest-stan-zdrowia-Polakow-wedlug-NATPOL-2011-4624.html>.
- ⁶ Rywik S., Pająk A., Broda G. i wsp.: Częstość występowania nadwagi i otyłości w wybranych populacjach polski–Pol–MONICA Bis Project. Med Metabol 2003; 2: 8-15.
- ⁷ Wyrzykowski B., Zdrojewski T., Sygnowska E. i wsp.: Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce. Wyniki Programu WOBASZ. Kardiologia Polska 2005; 63(supl.4): S1-S4.
- ⁸ Mamcarz A., Podolec P., Kopeć G. i wsp.: Konsensus Grupy Roboczej PFP dotyczący zespołu metabolicznego. Forum Profilaktyki 2009; 3: 1.
- ⁹ Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic (Who Technical Report Series,). World Health Organisation. www.who.org
- ¹⁰ <http://www.iaso.org/iotf>
- ¹¹ Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.: The metabolic syndrome, Lancet 2005; 365: 1415–1428.
- ¹² Tatoń J., Czech A., Bernas M.: Otyłość i zespół metaboliczny. Wyd PZWL, Wydanie I 2006, 140.

-
- ¹³ Skowrońska B., Fichna M., Fichna P.: Rola tkanki tłuszczowej w układzie dokrewnym. *Endokrynol. Otyłość* 2005; 1(3): 21–29.
- ¹⁴ Wesołowski P., Wańkiewicz Z.: Insulinooporność–metody rozpoznawania i następstwa kliniczne. *Nefrol Dial Pol* 2011; 15: 243–246.
- ¹⁵ Topolska J., Zarzycki W.: Rola czynników środowiskowych w rozwoju insulinooporności. Kinalska I. (red.) *Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności*. Wyd WIG PRESS, Wydanie I 2005, 17–34.
- ¹⁶ Tatoń J., Czech A., Bernas M.: *Otyłość i zespół metaboliczny*. Wyd PZWL, Wydanie I 2006, 195–197.
- ¹⁷ Duvnjak L., Duvnjak M.: The metabolic syndrome story. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60(supl.7): 19–24.
- ¹⁸ Meigs J.B.: Metabolic Syndrome. *BMJ* 2003; 327–361.
- ¹⁹ Romero-Corral A., Montori V. M., Somers V. K. i wsp.: Association of body weight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006; 368: 666–678.
- ²⁰ Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. i wsp.: European guidelines of cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007; 14(supl. 2): S1–S113 - oprac. *Med Prakt* 2007; 15: 55–79.
- ²¹ Vidula H., Tian L., Liu K. i wsp.: Biomarkers of inflammation and thrombosis as predictors of near-term mortality in patients with peripheral arterial disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2008; 148: 85–93.
- ²² Pupek-Musialik D., Miczke A.: Choroba niedokrwienności serca u osób otyłych. Pupek-Musialik D (red.) *Otyłość i zespół metaboliczny. Od teorii do praktyki*. Via Medica, Gdańsk 2007; 22–28.
- ²³ Tatoń J., Czech A., Bernas M. i wsp.: Więcej światła na problematykę zespołu metabolicznego. *Prz Kardiodiabetol* 2006; 1: 12–26.
- ²⁴ Loskutoff D.J., Samad F.: The adipocyte and hemostatic balance in obesity. *Studies of PAI-1. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1–6.

-
- ²⁵ Devaraj S., Xu D.Y., Jialal I.: C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells. Implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398–404.
- ²⁶ Wiman B., Andersson T., Hallqvist J. i wsp.: Plasma levels of tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex and von Willebrand factor are significant risk markers for recurrent myocardial infarction in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(8): 2019–23.
- ²⁷ Kapłon-Cieślicka A., Filipiak K.: Miejsce statyn w leczeniu zespołu metabolicznego. *Chor Serca Naczyn* 2008; 5(1): 18–2.
- ²⁸ Grundy S.M., Brewer H.B.Jr, Cleeman J.I. i wsp.: Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433–438.
- ²⁹ Haffner S. M., Lehto S., Ronnemaa T. i wsp.: Mortality from coronary heart disease in subjects with type two diabetes and in non diabetic subjects with and without myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234.
- ³⁰ Musialik K.: The influence of chosen adipocytokines on blood pressure values in patients with metabolic syndrome. *Kardiol Pol* 2012; 70(12): 1237–42.
- ³¹ Simon-Vermot I., Keller U.: Consequences and complications of obesity. *Ther Umsch* 2000; 57(8): 493–497.
- ³² UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effects of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 199; 352: 854–865.
- ³³ Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention and metformin. *NEJM* 2002; 346: 393–403.
- ³⁴ Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, *Diabetologia Kliniczna*, 2013, tom 2, Suplement A.
- ³⁵ Suba Z., Ujpál M.: Correlations of insulin resistance and neoplasms. *Mag Onkol* 2006; 50(2): 127–135.
- ³⁶ Tatoń J., Czech A., Bernas M.: Otyłość i zespół metaboliczny. Wyd PZWL, Wydanie I 2006, 445.

-
- ³⁷ Schiel R., Beltschikow W., Steiner T. i wsp.: Diabetes, insulin, and risk of cancer. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006; 28: 169–175.
- ³⁸ Schaffler A., Muller-Ladner U., Scholmerich J. i wsp.: Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocrine Reviews* 2006; 27: 449–467.
- ³⁹ Henderson K., Bernstein L.: Etiology of cancer: obesity and physical activity. *Pract Oncol* 2008; 243–250.
- ⁴⁰ Tang J., Yan H., Zhuang S.: Inflammation and Oxidative Stress in Obesity-Related Glomerulopathy. *Int J Neph* 2012; 12: 12–24.
- ⁴¹ Canello R., Clement K.: Is obesity an inflammatory illness? Role of low grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *Int J Obst Gyn* 2006; 113(10): 1141–7.
- ⁴² Moon Y.S., Kim D.H., Song D.K.: Serum tumor necrosis factor-alpha levels and components of the metabolic syndrome in obese adolescents. *Metabolism* 2004 Jul; 53(7): 863–867.
- ⁴³ Spiegelman B., Hotamisligil G.: Through trick and thin: casting obesity, and TNF alpha. *Cell* 1993; 73(4): 625–627.
- ⁴⁴ Dubliński A., Zdrojewicz Z.: Rola interleukiny 6 w wystąpieniu i progresji miażdżycy. *Pol Merk Lek* 2007; 130: 291.
- ⁴⁵ Perry C., Sattar N., Petrie J.: Adipose tissue: passive sump or active pump? *Br J Diabetes Vasc Dis* 2001; 1: 110–114.
- ⁴⁶ Bogdański P., Pupek-Musialik D., Kujawska-Łuczak M. i wsp.: Ocena wybranych wykładników stanu zapalnego u chorych z klinicznymi cechami zespołu insulinooporności i prawidłową funkcją nerek. *Pol Merk Lek* 2006; 122: 165.
- ⁴⁷ Hanai K., Babazono T., Mugishima M. i wsp.: Association of serum leptin levels with progression of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(12): 2557–9.
- ⁴⁸ Hodge A.M., Boyko E.J., de Courten M. i wsp.: Leptin and other components of the Metabolic Syndrome in Mauritius, a factor analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 126–131.
- ⁴⁹ Piestrzeniewicz K., Łuczak K., Komorowski J. i wsp.: Zależność między leptyną a otyłością i czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u mężczyzn z ostrym zawałem serca. *Cardiology Journal* 2007; 14: 252–259.

-
- ⁵⁰ Karbowska A., Boratyńska M., Klinger M.: Rezystyna – czynnik patogenetyczny czy biomarker zaburzeń metabolicznych i zapalenia? *Postepy Hig Med Dośw* 2009; 63: 485–491.
- ⁵¹ Yasojima K., Schwab C., McGeer E.G. i wsp.: Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; 158: 1039–1051.
- ⁵² Gabay C., Kushner I.: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448–454.
- ⁵³ Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. i wsp. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 29–38.
- ⁵⁴ Ridker P.M.: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363–369.
- ⁵⁵ Musialik K.: The influence of chosen adipocytokines on blood pressure values in patients with metabolic syndrome. *Kardiol Pol* 2012; 70(12): 1237–1242.
- ⁵⁶ Verma S., Li S.H., Badiwala M.V. i wsp.: Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890–1896.
- ⁵⁷ Stuveling E.M., Hillege H.L., Bakker S.J.L. i wsp.: C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *Kidney Int* 2003; 63: 654–661.
- ⁵⁸ Kshirsagar A., Bomback A., Bang H., i wsp.: Association of C-Reactive Protein and Microalbuminuria (from the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999 to 2004). *Am J Cardiol* 2008; 101(3): 401–406.
- ⁵⁹ Stern J.S., Gades M.D., Wheeldon C.M. i wsp.: Calorie restriction in obesity: prevention of kidney disease in rodents. *J Nutr* 2001; 131(3): S913–7.
- ⁶⁰ Weisinger J.R., Kempton R.L., Eldridge F.L. i wsp.: The nephritic syndrome: a complication for massive obesity. *Ann Intern Med* 1974, 81: 440–447.
- ⁶¹ Bray G.A.: Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2583.
- ⁶² Darouich S., Goucha R., Jaafoura M.H. i wsp.: Clinicopathological characteristics of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Ultrastruct Pathol* 2011; 35: 176–182.
- ⁶³ Hsu C.Y., McCulloch C.E., Iribarren C. i wsp.: Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21.

-
- ⁶⁴ Kurella M., Lo J.C., Chertow G.M.: Metabolic Syndrome and the chronic kidney disease among nondiabetic adult. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2134–2140.
- ⁶⁵ Kambham N., Markowitz G.S., Valeri A.M. i wsp.: Obesity related glomerulopathy: an emerging epidemy. *Kidney Int* 2001; 59: 1498.
- ⁶⁶ Myśliwiec M.: *Nefrologia*. Wyd PZWL, Wydanie I 2010, 151–153.
- ⁶⁷ Węgrowaska-Danilewicz M., Danilewicz M.: Ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych – jednostka chorobowa czy histologiczny typ uszkodzenia kłębuszka? *Pol Merk Lek*, 2010; 168: 482.
- ⁶⁸ Szczeklik A.: *Interna Szczeklika*. Podręcznik chorób wewnętrznych. 2010, 1355–1356.
- ⁶⁹ Chen H.M., Liu Z.H., Zeng C.H. i wsp.: Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 772.
- ⁷⁰ Tatoń J., Czech A., Bernas M.: *Otyłość i zespół metaboliczny*. Wyd PZWL, wydanie I 2006, 401–402.
- ⁷¹ O'Donnell M.P., Kasiske B.L., Cleary M.P. i wsp.: Effects of genetic obesity on renal status and function in the Zucker rat. *J Lab Clin Med* 1985; 106: 605–610.
- ⁷² Henegan J.R., Bigler S.A., Henegan L.K. i wsp.: Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1211–1217.
- ⁷³ Chagnac A., Weinstein T., Korzets A. i wsp.: Glomerular hemodynamic in severe obesity. *Am J Renal Physiol* 2000; 278: F817–F822.
- ⁷⁴ Dytfeld J., Bogdański P., Pupek – Musialik D.: Nefropatia związana z otyłością. *Nephrol Dial Pol* 2008; 12: 253–257.
- ⁷⁵ Maric-Bilkan C.: Obesity and diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* 2013; 97: 59–74.
- ⁷⁶ Wadek J.: Nadciśnienie wewnątrzbrzuszne i zespół przedziału brzusznego u chorych na oddziale intensywnej terapii – definicje i patofizjologia. *Anest i Rat* 2011; 5: 93–101.
- ⁷⁷ Tesauro M., Mascali A., Franzese O. i wsp.: Chronic kidney disease, obesity, and hypertension: the role of leptin and adiponectin. *Int J Hypertens* 2012: 943605.
- ⁷⁸ Wolf G., Hamann A., Han D.C. i wsp.: Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56: 860–872.
- ⁷⁹ Ziyadeh F.F., Hoffman B.B., Han D.C. i wsp.: Longterm prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion

by treatment with monoclonal antitransforming growth factor- β antibody in db/db diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 8015.

⁸⁰ Eikelis N., Schlaich M., Aggarwal A. i wsp.: Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system *Hypertension* 2003; 41(5): 1072–1079.

⁸¹ Cohen A.J., McCarthy D.M., Stoff J.S.: Direct hemodynamic effect of insulin in the isolated perfused kidney. *Am J Physiol* 1989; 257: 580–585.

⁸² Catalano C., Muscelli E., Quinones Galvan A. i wsp.: Effect of insulin on systemic and renal handling of albumin in nondiabetic and NIDDM subjects. *Diabetes* 1997; 46: 868–875.

⁸³ Manrique C., Lastra G., Whaley-Connell A. i wsp.: Hypertension and the cardiometabolic syndrome. *J Clin Hypertens* 2005; 7: 471–476.

⁸⁴ El-Atat F., Aneja A., McFarlane S. i wsp.: Obesity and hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 823–854.

⁸⁵ Chen J., Gu D., Chen C.S. i wsp.: Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(4): 1100–6.

⁸⁶ Leoncini G., Viazzi F., Agabiti Rosei E. i wsp.: Metabolic syndrome and chronic kidney disease in high-risk Italian hypertensive patients: the I-DEMAND study. *J Nephrol* 2012; 25(1): 63–74.

⁸⁷ Frach A., Drożdż J.: Funkcja nerek i jej wartość prognostyczna, u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi i niewydolnością serca. *Forum Kardiol* 2005; 10(4): 133–137.

⁸⁸ Ceriotti F., Boyd J.C., Klein G. i wsp.: IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL): Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application application. *Clin Chem* 2008; 54: 559–566.

⁸⁹ Myśliwiec M.: *Nefrologia*. Wyd PZWL, Wydanie I 2010, 19.

⁹⁰ Miller W.G., Bruns D.E., Horton G.L., i wsp.: The National Kidney Disease Education Program – IFCC Working Group in Standardization of Albumin in Urine: Current issues in measurement and reporting of urinary albuminuria excretion. *Clin Chem* 2009; 55(1): 24–38.

⁹¹ Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H., i wsp.: AIPRD Study Group: Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244–252.

-
- ⁹² Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W. i wsp.: Cytokiny. Immunologia. Warszawa, Wyd Nauk PWN 2002; 15: 198–205.
- ⁹³ Bazan JF.: Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87(18): 6934–8.
- ⁹⁴ Łukaszewicz M., Mroczko B., Szmitowski M.: Znaczenie kliniczne interleukiny 6 (IL-6) jako czynnika rokowniczego w chorobie nowotworowej. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117(5-6): 247–251.
- ⁹⁵ Jakóbsiak M.: Immunologia. Wyd Nauk PWN 1995, 280–284.
- ⁹⁶ Park H.S., Park J., Yu R.: Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- α and IL-6. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005; 69(1): 29–35.
- ⁹⁷ Roytblat L., Rachinsky M., Fisher A. i wsp.: Raised interleukin-6 levels in obese patients. *Obesity Research* 2000; 8(9): 673–675.
- ⁹⁸ Mohamed-Ali V., Goodrick S., Rawesh A. i wsp.: Subcutaneous adipose tissue releases interleukin 6 but not tumor necrosis factor in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196–4200.
- ⁹⁹ Maachi M., Pieroni L., Brucket E. i wsp.: Systemic low-grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNF- α , leptin and IL-6 levels in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(8): 993–7.
- ¹⁰⁰ Strackowski M., Kowalska I., Nikolajuk A. i wsp.: Plasma interleukin 8 concentrations in obese subjects with impaired glucose tolerance. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 2: 5.
- ¹⁰¹ Troseid M., Lappegard K., Claudi T. i wsp.: Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome. *Europ H Journ* 2004; 25: 349-350.
- ¹⁰² Jawień J: Nowe immunologiczne spojrzenie na patogenezę miażdżycy. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118(3): 127–131.
- ¹⁰³ Driessler F., Venstrom K., Sabat R. i wsp.: Molecular mechanisms of interleukin-10-mediated inhibition of NF-kappaB activity: a role for p50. *Clin Exp Immunol* 2004; 135(1): 64–73.
- ¹⁰⁴ Lacraz S.: IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest* 1995; 96: 2304–2310.

-
- ¹⁰⁵ Juge-Aubry C.E., Somme E., Pernin A. i wsp.: Adipose tissue is a regulated source of interleukin-10. *Cytokine* 2005; 29: 270–4.
- ¹⁰⁶ Skurk T., Alberti-Huber C., Herder C. i wsp.: Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1023–33.
- ¹⁰⁷ van Exel E., Gussekloo J., de Craen A.J. i wsp.: Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes* 2002; 51:1088–92.
- ¹⁰⁸ Carvalho G.Q., Pereira P.F., Serrano H.M. i wsp.: Peripheral expression of inflammatory markers in overweight female adolescents and eutrophic female adolescents with a high percentage of body fat. *Appl Physiol Nutr Metab* 2010; 35(4): 464–70.
- ¹⁰⁹ Calcaterra V., De Amici M., Klersy C. i wsp.: Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Acta Biomed.* 2009; 80(2): 117–23.
- ¹¹⁰ Bogdański P., Pupek-Musialik D., Szulińska M. i wsp.: Czy otyłość nasila proces zapalny u chorych z nadciśnieniem tętniczym? *Arter Hypertens* 2002; 6(4); 263–269.
- ¹¹¹ Chen L.X., Zhang S.D., Zhu L.L., i wsp.: Association of metabolic syndrome with serum interleukin-10 and high sensitive C reactive protein (hs-CRP) in old men. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2008; 33(10): 970–4.
- ¹¹² Smith D., Irving S.D., Sheldon J. i wsp.: Serum levels of the inflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. *Circulation* 2001; 104: 746.
- ¹¹³ Bełtowski J.: Leptyna a nadciśnienie tętnicze. *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym.* Więcek A., Kokot F. *Med Praktyczna* 2010, tom IX.
- ¹¹⁴ Tatoń J., Czech A., Bernas M.: Otyłość i zespół metaboliczny. *Wyd PZWL, Wydanie I* 2006, 132-142.
- ¹¹⁵ Więcek A., Januszewicz A., Szczepańska-Sadowska E. i wsp.: *Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego.* *Medycyna Praktyczna* Kraków 2011, wyd. I: 6.
- ¹¹⁶ Sader S., Nian M., Liu P.: Leptin: a novel link between obesity, diabetes, cardiovascular risk and ventricular hypertrophy. *Circulation* 2003; 108: 644–646.
- ¹¹⁷ Poggio E.D., Nef P.C., Wang X. i wsp.: Performance of the Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease equations estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 242–252.
- ¹¹⁸ Fox C.S., Larson M.G., Leip E.P. i wsp.: Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291: 844–850.

-
- ¹¹⁹ Praga M., Hernandez E., Morales E. i wsp.: Clinical features and long-term outcome obesity-associated focal glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1790.
- ¹²⁰ Thomas G., Seghal A.R., Kashyap S.R. i wsp.: Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(10): 2364–2373.
- ¹²¹ Yang T., Chu C.H., Hsu C.H. i wsp.: Impact of metabolic syndrome on the incidence of chronic kidney disease: a Chinese cohort study. *Nephrology (Carlton)*. 2012; 6: 532–8.
- ¹²² Saito T., Mochizuki T., Uchida K.: Metabolic syndrome and risk of chronic kidney disease: a single-center kohort study in Japan. *Heart Vessels* 2013; 28(3): 329–9.
- ¹²³ Yoshida T., Takei T., Sirota S. i wsp.: Risk factors for progression in patients with early -stage chronic kidney disease in the Japanese population. *Intern Med* 2008; 47(21):1859–1864.
- ¹²⁴ Othman M., Kawar B., El Nahaj A.M.: Influence of obesity on progression of non-diabetic chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *Nephron Clin Pract* 2009; 113(1): 16–23.
- ¹²⁵ Li W.C., Chen J.Y., Lee Y.Y. i wsp.: Association between waist-to-height ratio and chronic kidney disease in the Taiwanese population. *Intern Med J*. 2014; 44(7): 645–52.
- ¹²⁶ Burton J.O., Gray L.J., Webb D.R i wsp.: Association of anthropometric obesity measures with chronic kidney disease risk in non-diabetic patient population. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(5): 1860–1866.
- ¹²⁷ Kawamoto R., Kohara K., Tabara Y. i wsp.: An association between body mass index and estimated glomerular filtration rate. *Hypertens Res* 2008; 31(8): 1559–1564.
- ¹²⁸ Gatti A., Morini E., De Cosmo S. i wsp.: Metabolic syndrome is not a risk factor for kidney dysfunction in obese non-diabetic subjects. *Obesity* 2008; 16(4): 899–901.
- ¹²⁹ Johns B.R., Pao A.C., Kim S.H.: Metabolic Syndrome, insulin resistance and kidney function in non-diabetic individuals. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(4): 1410–1415.
- ¹³⁰ Khedr A., Khedr E., House A.A. i wsp.: Body mass index and the risk of progression of chronic kidney disease in patients with eGFR < 60 ml/min/1,73 m². *J Ren Nutr* 2011; 21(6): 455–461.
- ¹³¹ Stępień M., Stępień A., Wlazeł R.N. i wsp.: Obesity indices and adipokines in non-diabetic obese patients with early stages of chronic kidney disease. *Med Sci Monit* 2013; 27(19): 1063–72.

-
- ¹³² Bonnet F., Marre M., Halimi J. i wsp.: Waist circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects: the DESIRE study *J Hypertens* 2006; 24: 1157.
- ¹³³ Pinto-Sietsma S.J., Navis G., Janssen W.M.: A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41(4) : 733–41.
- ¹³⁴ Kargulewicz A., Stankowiak-Kulpa H., Grzymisławski M.: Niealkoholowa tłuszczeniowa choroba wątroby–etiopatogeneza, epidemiologia, leczenie. *Now Lek* 2010; 79(5): 410–418.
- ¹³⁵ Heinecke J.W., Suits A.G., Aviram M. i wsp.: Phagocytosis of lipase-agregated low density lipoprotein promotes macrophage foam cell formation. Sequential morphological and biochemical events. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1643.
- ¹³⁶ Wang F., Zheng J., Ye P. i wsp.: Association of high-density lipoprotein cholesterol with the estimated glomerular filtration rate in a community-based population. *PLoS One.* 2013 6; 8(11).
- ¹³⁷ Odden M.C., Tager I.B. Gansevoort R.T. i wsp.: Hypertension and low HDL cholesterol were associated with reduced kidney function across the age spectrum; a collaborative study. *Ann Epidemiol* 2013; 23(3): 106–111.
- ¹³⁸ Baragetti A., Norata G.D., Sarcina C. i wsp.: High density lipoprotein cholesterol levels are an independent predictor of the progression of chronic kidney disease. *Intern Med* 2014; 274(3): 256–62.
- ¹³⁹ Rahman M., Yang W., Aklina S. i wsp.: Relation of serum lipids and lipoproteins with the progression of CKD: the CRIC study. *J Am Soc Nephrol* 2014; 9(7): 1190–8.
- ¹⁴⁰ Haynes R., Lewis D., Emmerson J. i wsp.: Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(8): 1825–33.
- ¹⁴¹ Ario A., Hennekens C.H., Stampfer M.J. i wsp.: Lipoprotein (a), lipids, aspirin, and risk of myocardial infarction in the Physician’s Health Study. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 273.
- ¹⁴² Okpechi I.G., Pascoe M.D., Swanepoel C.R. i wsp.: The role of leptin, adiponectin and insulin-resistance markers in development of early stages of chronic kidney disease and atherosclerosis of carotid arteries in obese patients. *Ter Arkh* 2011; 83(6): 47–53.
- ¹⁴³ Mills K.T., Hamm L.L., Alper A.B. i wsp.: Circulating adipocytokines and chronic kidney disease. *PLoS One.* 2013; 7: 8(10).

-
- ¹⁴⁴ Saginova E.A., Galliamov M.G., Severova M.M. i wsp.: Microalbuminuria and the metabolic syndrome in non-diabetic black Africans. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4(4): 365–367.
- ¹⁴⁵ Viikari L.A., Huupponen R.K., Viikari J.S. i wsp.: Relationship between leptin and C-reactive protein in young Finnish adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(12): 4753–8.
- ¹⁴⁶ Lisowska-Myjak B.: Markery laboratoryjne przewlekłej niewydolności nerek oznaczane w surowicy i w moczu. *Med Rodz* 2010; 1: 2–9.
- ¹⁴⁷ Martin S.S., Qasim A., Reilly M.P.: Leptin resistance; a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Card* 2008; 52(15): 1201–1210.
- ¹⁴⁸ Feng-Hsiang C., Chung C., Wen-Cheng L. i wsp.: The association of leptin and C-reactive protein with the cardiovascular risk factors and metabolic syndrome score in Taiwanese adults. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 25(11): 40.
- ¹⁴⁹ Junqueira A.S., Romêo Filho L.J., Junqueira C.L.: Evaluation of the degree of vascular inflammation in patients with metabolic syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(4): 360–6.
- ¹⁵⁰ Piva S.J., Tatsch E., De Carvalho J.A.: Assessment of inflammatory and oxidative biomarkers in obesity and their associations with body mass index. *Inflammation* 2013; 36(1): 226–31.
- ¹⁵¹ Yang T., Chou Y.C., Chu C.H.: Metabolic syndrome and C-reactive protein concentration as independent correlates of chronic kidney disease. *Endocr Res* 2014; 39(3): 94–8.
- ¹⁵² Adelman R.D.: Obesity and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 331.
- ¹⁵³ Lastra G., Manrugue C., McFarlane S. i wsp.: Cardiometabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep* 2006; 6(3): 207–12.
- ¹⁵⁴ Hirano T, Kashiwazaki K., Moritomo Y. i wsp.: Albuminuria is directly associated with increased plasma PAI-1 and factor VII levels in NIDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 36(1): 11–8.
- ¹⁵⁵ Vozarova B., Weyer C., Hanson K. i wsp.: Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res* 2001; 9: 414–417.
- ¹⁵⁶ Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B., Kocelak P. i wsp.: The effect of weight loss on serum concentration of interleukine-6 (IL-6) and insulin resistance. *Pol J Endocrinol* 2006; 2(57): 131–135.

-
- ¹⁵⁷ Festa A., D'Agostino R., Jr. Howard G. i wsp.: Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin resistance Atherosclerosis Study (IRAS) *Circulation*. 2000; 102: 42–47.
- ¹⁵⁸ Ridker P., Buring J., Cook N. i wsp.: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–397.
- ¹⁵⁹ Yanagawa T., Taniguchi A., Fukushima M. i wsp.: Leptin, triglycerides, and interleukin 6 are independently associated with C-reactive protein in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 Jan; 75(1): 2–6.
- ¹⁶⁰ Cleland S.J., Sattar N., Petrie J.R. i wsp.: Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)* 2000; 98(5): 531–5.
- ¹⁶¹ Weisberg S.P., McCann D., Desai M. i wsp.: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112: 1796–1808.
- ¹⁶² Chen K., Li F., Li J. i wsp.: Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nat Med* 2006; 12(4): 425–32.
- ¹⁶³ Fantuzzi G.: Adipose tissue, adipokines and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911–919.
- ¹⁶⁴ Siemińska L.: Tkanka tłuszczowa. Patofizjologia, rozmieszczenie, różnice płciowe oraz znaczenie w procesach zapalnych i nowotworowych. *Endokrynol Pol* 2007; 58(4): 330–342.
- ¹⁶⁵ Schaffler A., Muller-Radner U., Scholmerich J. i wsp.: Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human disease. *Endocr Rev* 2006; 27: 449–467.
- ¹⁶⁶ Fraser D., Thoen J., Reseland J. i wsp.: Decreased CD4+ lymphocyte activation and increased interleukin-4 production in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients after acute starvation. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 394–401.
- ¹⁶⁷ Whitacre C.: Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2001; 2: 777–780.
- ¹⁶⁸ Shek E.W., Brands M.W., Hall J.E. i wsp.: Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998 ; 31(2): 409–414.
- ¹⁶⁹ Casto R.M., VanNess J.M., Overton J.M.: Effects of central leptin administration on blood pressure in normotensive rats. *Neurosci Lett* 1998; 246(1): 29–32.
- ¹⁷⁰ Haynes W.G.: Interaction between leptin and sympathetic nervous system in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2(3): 311–318.

-
- ¹⁷¹ Kuo J.J., da Silva A.A., Hall J.E.: Hypothalamic melanocortin receptors and chronic regulation of arterial pressure and renal function. *Hypertension* 2003; 41: 768–774.
- ¹⁷² Silva A.A., Kuo J.J., Hall J.E.: Role of hypothalamic melanocortin 3/4-receptors in mediating chronic cardiovascular, renal, and metabolic actions of leptin. *Hypertension* 2004; 43: 1312–1317.
- ¹⁷³ Wocial B., Ignatowska-Świtalska H., Pruszczyk P. i wsp.: Plasma neuropeptide Y and catecholamines in women and men with essential hypertension. *Blood Press* 1995; 4(3): 143–147.
- ¹⁷⁴ Adamczak M., Kokot F., Więcek A.W.: Relationship between plasma renin profile and leptinaemia in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2000; 14(8): 503–509.
- ¹⁷⁵ Esposito K., Marfella R., Ciotola M. i wsp.: Effect of mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292(12): 1440–6.
- ¹⁷⁶ Troseid M., Lappégard K.T., Mollnes T.E. i wsp.: Changes in serum levels of E-selectin correlate to improved glycaemic control and reduced obesity in subjects with the metabolic syndrome. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65: 283–290.
- ¹⁷⁷ Bo S., Ciccone G., Baldi C. i wsp.: Effectiveness of a lifestyle intervention on metabolic syndrome. A randomized controlled trial. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 1695–1703.
- ¹⁷⁸ Camhi S.M., Stefanick M.L., Katzmarzyk P.T. i wsp.: Metabolic syndrome and changes in body fat from a low-fat diet and/or exercise randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 548–554.
- ¹⁷⁹ Morales E., Valero M., Leon M. i wsp.: Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 319–327.
- ¹⁸⁰ Praga M., Hernandez E., Andres A. i wsp.: Effects of body loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity. *Nephron* 1995; 70: 35–41.
- ¹⁸¹ Bogdański P., Szulińska M., Kujawska-Łuczak M. i wsp.: Ocena wpływu redukcji masy ciała na wydalanie albumin z moczem oraz filtrację kłębuszkową u chorych z otyłością prostą. *Endokrynol Otyłość* 2010; 6(1): 26–35.
- ¹⁸² Ohasi H., Oda H., Ohno M. i wsp.: Weight reduction improves high blood pressure and microalbuminuria in hypertensive patients with obesity (in Japanese). *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2001; 43: 333–339.

-
- ¹⁸³ Bello A.K., de Zeeuw D., El Nahas M. i wsp.: Impact of weight change on albuminuria in the general population. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1619–1627.
- ¹⁸⁴ Tomiyama-Hanayama M., Rakugi H., Kohara M. i wsp.: Effect of interleukin-6 receptor blockage on renal injury in apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Physiol* 2009; 297(3); 679–684.
- ¹⁸⁵ Venegas-Pont M., Manigrasso B., Grifoni S. i wsp.: Tumor necrosis factor α antagonist etanercept decreases blood pressure and protects the kidney in a mouse model of systemic lupus erthematosus. *Hypertens* 2010 ;56(4): 643–649.
- ¹⁸⁶ Elmarkaby J., Quigley E., Pollock D.M. i wsp.: Tumor necrosis factor α blockade increases renal Cyp2c23 expression and slows the progression of renal damage in salt-sensitive hypertension. *Hypertens* 2006; 47(3): 557–562.
- ¹⁸⁷ Ohasi K., Swatani H., Kitara S. i wsp.: Exacerbation of albuminuria and renal fibrosis in subtotal renal ablation model of adiponectin-knockout mice. *Art Thromb Vasc Biol* 2007; 27 (9): 1910–1917.